



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PISA

Dipartimento di Medicina della Procreazione e dell'Età Evolutiva
Scuola di Specializzazione in Pediatria

TESI DI SPECIALIZZAZIONE IN PEDIATRIA

**“OSTEITI NON BATTERICHE DELL'INFANZIA: ASPETTI
CLINICI E RADIOLOGICI DI UN CASO DI OSTEOMIELEITE
CRONICA MULTIFOCAL RRICORRENTE”**

CANDIDATO
Dr.ssa MONICA BARRANI

RELATORE
Prof.ssa RITA CONSOLINI

DIRETTORE
Prof. GIUSEPPE SAGGESE

Anno Accademico 2010-2011

INDICE

INTRODUZIONE.....	3
OSTEOMIELE MULTIFOCAL RICORRENTE	7
PATOGENESI	10
CLINICA.....	15
INDAGINI STRUMENTALI	20
TERAPIA	22
CASO CLINICO	26
DISCUSSIONE E CONCLUSIONI	44
BIBLIOGRAFIA.....	48

INTRODUZIONE

Le *osteiti non batteriche dell'infanzia* (Non-Bacterial Osteitis; NBO) sono entità caratterizzate da lesioni ossee sterili con segni istologici di infiammazione aspecifica, ad interessamento unifocale o multifocale, a decorso acuto (≤ 6 mesi) o cronico e ad andamento ricorrente^[1]. La tendenza attuale è quella di considerare le osteiti non batteriche come la componente unificatrice dello spettro di varie entità cliniche quali la “*Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)*”, “*Sinovitis acne pustulosis hyperostosis osteitis syndrome (SAPHO)*”, “*Majeed syndrome*”, “*Deficiency of interleukin-1 receptor antagonist (DIRA)*” e “*Cherubism*”^[19,20]. (Tab.1)

Le osteiti croniche non batteriche sono condizioni rare, classificate nell’ambito delle osteopatie autoinfiammatorie^[2], che rappresentano un gruppo di malattie ereditarie, ad esordio generalmente precoce, causate da mutazione dei geni coinvolti nella regolazione della risposta infiammatoria.

Le osteiti non batteriche interessano principalmente l’età pediatrica sebbene siano stati riscontrati casi ad ogni età^[3]; si tratta di malattie ad eziologia non ancora nota, descritte per la prima volta circa 40 anni fa, come disordini infiammatori non infettivi dell’osso.

	CRMO	SAPHO	Sindrome di Majeed	Cherubismo	DIRA	CMO murino
Modalità di trasmissione	Sporadica	Sporadica	Autosomica recessiva	Autosomica dominante a penetranza incompleta nelle femmine	Autosomica dominante	Autosomica recessiva
Difetto genico	?	?	LPIN2	SH3BP2 PTPN11?	IL1RN	Pstpip2
Funzione delle proteine	?	?	Metabolismo dei grassi Ruolo nello stress ossidativo Ruolo nelle mitosi	↑Risposta cellule mieloide a M-CSF e RANKL ↑TNF α nei macrofagi	Antagonista recettoriale di IL-1 (IL1RN)	Espressa nella linea cellulare monocitica (necessaria per la funzionalità della struttura citoscheletrica, per l'integrità delle membrane, per la chemiotassi e motilità cellulare)
Localizzazione delle lesioni ossee	Metafisi delle ossa lunghe Vertebre, Clavicola, Sterno, pelvi, Ossa dei piedi Mandibola	Parete toracica anteriore (clavicola, sterno) Rachide Pelvi Ossa lunghe (femore e tibia), mandibola	Metafisi delle ossa lunghe Le piccole articolazioni delle mani e dei piedi.	Mandibola	Coste, ossa lunghe	Vertebre caudali, ossa delle zampe posteriori e anteriori
Febbre ricorrente	Non comune	Non comune	Comune	----	Non comune	----
Caratteristiche associate	Psoriasi Artriti MICI Pustolosi palmo-plantare	Sinoviti Acne Pustolosi palmo-plantare Iperostosi Osteiti	Anemia diseritropoietica Sindrome di Sweet Epatosplenomegalia Psoriasi Difetto di crescita	Linfoadenopatia cervicale	Distress fetale Rash pustoloso Mucositi	Infiammazione cutanea e splenomegalia
Citochine coinvolte	TNF- α ↑	IL-8 ↑ TNF- α ↑	Non noto	Tnf- α ↑ nel modello murino, ?umano	IL-1 ↑	↑MCP-1 e sTNFRI dopo stimolazione macrofagica

Tab.1 Aspetti clinici, genetici e immunologici nei disordini ossei autoinfiammatori. Modificata da Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. Curr Opin Rheumatol 2007;19:492-498 [3].

Inizialmente definite come “osteomielite subacuta e cronica multifocale” ad interessamento osseo multiplo, sia simultaneo che sequenziale e ad andamento ricorrente^[4], successivamente le osteiti non infettive sono state considerate come un disordine multifocale o unifocale, a decorso ricorrente o monofasico, che si possono associare ad altre condizioni infiammatorie come la spondilite anchilosante, la psoriasi e le malattie infiammatorie intestinali. Tali episodi ricorrenti, caratterizzati da tumefazioni ossee dolenti associate ad elevazione degli indici di flogosi e ad alterazioni alle immagini radiologiche, possono talora mimare un quadro di osteomielite batterica^[2], rendendone talora ardua la diagnosi differenziale (Tab.2).

La diagnosi differenziale delle osteiti croniche non batteriche, oltre alle osteomieliti batteriche, include altre condizioni cliniche responsabili di osteolisi e tumefazioni ossee. Le caratteristiche cliniche e radiologiche di tali lesioni (combinazione di lesione espansiva, distruttiva e rigenerativa dell'osso) possono simulare inoltre neoplasie ossee (osteoma osteoide, sarcoma di Ewing, osteosarcoma, osteoblastoma), emopatie (leucemia, linfoma non-Hodgkin, istiocitosi a cellule di Langerhans), artropatie infiammatorie croniche (spondilite anchilosante, artrite idiopatica giovanile) e patologie metastatiche^[2,5]. La diagnosi richiede generalmente l'esecuzione di biopsia ossea per escludere tali condizioni.

		Osteite cronica non batterica	Osteomielite
Caratteristiche cliniche	Dolore osseo e/o tumefazione localizzata	+++	+++
	Interessamento osseo unifocale	+	+++
	Interessamento osseo multifocale	+++	<4%
	Sintomi ricorrenti	+++	-
	Febbre	+	+++
	Artrite adiacente all'osso interessato	+	+
	Malattie cutanee (psoriasi, etc)	≤10%	-
	MICI	≤10%	-
Dati di laboratorio	↑VES PCR	+	+++
	↑ GB	+	+++
	Emocoltura	-	+++
	Coltura dalla biopsia ossea positiva	-	+++
Immagini radiologiche	Radiografia ossea: area di osteolisi e osteosclerosi	+++	+++
	Captazione di ^{99m} Tc a livello delle aree affette alla scintigrafia ossea	+++	+++
	RM: ascessi, fistole, sequestri ossei	-	+
Risposta alla terapia	FANS	50-70%	-
	Antibiotici	-	+++

Tab.2 Diagnosi differenziale tra osteiti non batteriche croniche e osteomieliti batteriche. Modificata da Miettunen PM, (2012). Chronic Non-Bacterial osteitis/Chronic recurrent Multifocal Osteomyelitis. Osteomyelitis, Mauricio S. Baptista and Joao Paulo Tardivo (Ed.), ISBN:978-953-51-0399-8 [2].

OSTEOMIELITE MULTIFOCALE RICORRENTE

L'osteomielite multifocale ricorrente cronica (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; CRMO) conosciuta anche come "Osteomielite cronica non batterica", è un raro disordine infiammatorio, di natura non infettiva, caratterizzato da lesioni litiche ossee multifocali associate a tumefazione e dolore^[6]: la malattia ha per lo più un decorso ricorrente con periodiche esacerbazioni e remissioni e la sua prognosi a lungo termine rimane a tutt'oggi variabile^[6,7].

Descritta per la prima volta da Giedion nel 1972^[4], ad oggi sono stati riportati in letteratura più di 260 casi^[8]. Tale malattia ha una prevalenza di circa di 1-2/10⁶^[9] colpisce più frequentemente bambine con un rapporto femmine:maschi di 4:1 e l'età media alla diagnosi è di circa 10 anni^[7,10,11]. Il tempo medio di diagnosi è di circa 18 mesi, con un ampio range, da poche settimane ad alcuni anni^[7,11]. La CRMO si può manifestare con lesioni ossee multifocali ma frequentemente si associa ad altre condizioni infiammatorie quali artriti, sacroileiti, psoriasi, pustolosi palmo-plantare, pioderma gangrenoso^[12,13], malattie infiammatorie intestinali^[12,14], acne, sindrome di Sweet^[15,16], granulomatosi di Wagener^[17] e arterite di Takayasu^[13].

Le lesioni ossee possono essere asintomatiche, ma più spesso è presente tumefazione calda al termotatto e dolente, tale da interferire con le normali

attività quotidiane e con la qualità di vita. La CRMO era stata considerata come l'equivalente pediatrico della sindrome Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi e Osteite (SAPHO), descritta per la prima volta nel 1987 da Chamot e coll.^[18] caratterizzata dall'associazione di disordini osteoarticolari e manifestazioni cutanee (pustolosi palmo plantare, psoriasi volgare, acne severa e sindrome di Sweet); inizialmente si riteneva infatti che la CRMO presentasse caratteristiche simile alla spondiloartropatia^[19], in base alla presenza di aspetti comuni tra CRMO e SAPHO ed al riscontro in alcuni pazienti affetti da CRMO di psoriasi o di malattie infiammatorie croniche intestinali (m. Crohn e colite ulcerosa)^[9,10]. Tuttavia dati genetici recenti ottenuti dai “topi cmo” con osteomielite cronica ricorrente e dai pazienti con Sindrome di Majeed (CRMO con anemia diseritropoietica), suggeriscono che la CRMO farebbe parte dell'ampia famiglia delle “malattie autoinfiammatorie”^[9]. Le sindromi autoinfiammatorie (Tab. 3) sono un gruppo eterogeneo di patologie legate ad alterazioni dei geni che giocano un ruolo centrale nella risposta immunologica “innata”. Il concetto di autoinfiammazione ad oggi comprende circa 30 disordini considerati autoinfiammatori, molti dei quali ad insorgenza in età infantile^[20-23]. Questi quadri clinici sono caratterizzati da episodi ricorrenti di infiammazione spontanea e dall'assenza di elevati titoli di autoanticorpi e di cellule T autoreattive. L'infiammazione spontanea è il risultato dell'attivazione aberrante del sistema immunologico innato^[20].

	Malattia	Gene cromosoma	Proteina	Trasmissione	Caratteristiche cliniche
Febbre periodica ricorrente	Febbre familiare mediterranea	MEFV Cr 16p13.3	Pirina	AR	Durata breve degli episodi febbrili (24-48h). Dolore addominale e toracico. Eritema similiseripela Elevata incidenza di amiloidosi renale nei pazienti non trattati Buona risposta alla colchicina. Possibile risposta al blocco dell'interleuchina 1
	Sindrome da iperIgD	MVK Cr 12q24	Mevalonato chinasi	AR	Esordio precoce (<12 mesi). Durata media degli episodi febbrili 4-5 giorni. Malessere durante gli episodi febbrili. Dolore addominale, vomito e diarrea, splenomegalia. Buona risposta agli steroidi. Alta incidenza di autorisoluzione in età adulta. L'amiloidosi è rara.
	Recettore TNF associato a sindromi periodiche	TNFRSF1A Cr 12p13	P55 recettore TNF (TNFRI)	AD	Episodi febbrili prolungati: 1-3 settimane. Edema periorbitale, fasciti monocitiche. Incidenza di amiloidosi. Risposta al blocco di TNF e IL-1
Criopirinopatie	FCAS, MWS, CINCA	CIAS1 Cr 1q44	Criopirina	AD	FCAS: rash, febbre e artralgia dopo l'esposizione al freddo. MWS: lesioni ricorrenti o sub croniche ortica riodi, sordità neurosensoriale, amiloidosi. CINCA: come sopra più ritardo mentale, meningiti asettiche croniche e deformità ossee. Buona risposta al blocco di IL-1
Disordini granulomatosi	Sindrome di Blau	CARD15/NOD2 cr 16q12	CARD15	AD	Esordio precoce (<5 aa). Artriti poliarticolari granulomatoze, uveiti e rash cutaneo. Buona risposta agli anticorpi monoclonali anti-TNF.
Disordini piogenici	Sindrome PAPA	PSTPIP1 Cr 15q24-q25.1	PSTPIP1	AD	Artriti piogeniche sterili, pioderma gangrenoso e acne cistica. Buona risposta al blocco di IL-1
	Sindrome di Majeeed	LPIN2 Cr 18p	LPIN2	AR	Osteomieliti multifocali, anemia diseritropoietica e dermatosi infiammatoria
	DIRA	IL1NR Cr2q	IL1NR	AR	Osteomielite multifocale ricorrente, periostite, pustolosi ad esordio neonatale.
	SAPHO	PTPN22* Cr 1	?	?	Disordini osteoarticolari e manifestazioni cutanee (pustolosi palmo plantare, psoriasi volgare, acne severa e sindrome di Sweet)
	CRMO	PSTPIP2 ** Cr 18p **	PSTPIP2 **	AR **	Osteomielite multifocale cronica ricorrente (**dati riscontrati soltanto nella forma murina di CRMO)

Tab. 3 Le Malattie Autoinfiammatorie- Modificata da Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA et al. Diagnosis and management of autoinflammatory disease in childhood. J Clin Immunol 2008; 28 (Suppl 1): S73-S83[20]. *[81]

AD, autosomico dominante; AR, autosomico recessivo; FCAS, s. autoinfiammatoria familiare legata all'esposizione al freddo, MWS, s. di Muckle-Wells; CINCA: s. cronica infantile con interessamento cutaneo, articolare e neurologico; PAPA, sindrome con artrite piogenica, pioderma gangrenoso ed acne; CRMO: osteomielite cronica multifocale ricorrente; DIRA disordine autoinfiammatorio con osteomielite multifocale ricorrente, periostite, pustolosi ad esordio neonatale. SAPHO: Sinovite, Acne, Pustolosi, Iperostosi e Osteite.

PATOGENESI

La patogenesi della CRMO è poco conosciuta e pertanto anche la nosologia di questa malattia non è ben definita: in passato tale malattia veniva classificata tra le entesiti associate all'Artrite Idiopatica Giovanile o alla Spondiloartropatia giovanile, in accordo con lo schema classificativo di Edmonton^[24]. Anche se la CRMO può evolvere nella spondiloartropatia e l'entesite può rappresentare il punto d'inizio per le lesioni ossee, esistono tuttavia dati discordanti, come l'assenza di associazione con l'aplotipo HLA B27^[7,25].

Molte caratteristiche cliniche della CRMO suggeriscono una associazione con una particolare forma di spondiloartropatia, conosciuta come sindrome SAPHO. Entrambe si caratterizzano per la presenza di osteomielite asettica e lesioni palmoplantari e rientrano nel gruppo delle malattie autoinfiammatorie: già nel 2006 McGonagle et al. suggerivano infatti un continuum tra alcune malattie autoimmuni e malattie autoinfiammatorie^[26].

D'altra parte anche il reperto istologico nella CRMO evoca un legame con le malattie autoinfiammatorie: l'infiltrato infiammatorio è infatti solitamente costituito da neutrofili, cellule chiave nelle malattie autoinfiammatorie, come nella sindrome PAPA (Pyogenic sterile Arthritis, Pyoderma gangrenosum and Acne), unitamente alle cellule giganti e i foci di osteolisi^[25,27]. Studi effettuati

sui topi affetti da CRMO hanno consentito di identificare una regione di interesse ed i relativi geni implicati. Ci sono due modelli murini, “il topo cmo” (chronic multifocal osteomyelitis)^[28-30] ed il “topo Lupo” (con fenotipo più severo)^[31]: il fenotipo cmo è dovuto a una mutazione del gene *pstpip2*, localizzato sul cromosoma 18, che codifica per la *proline-serine-threonine phosphatase-interacting protein2*^[28]. Sebbene il ruolo di tale proteina non sia noto, tuttavia la sua mutazione sarebbe causa di anomalie nell’immunità innata^[31]. Questi dati sono supportati inoltre dai risultati di studi effettuati sull’uomo: mutazioni del gene *PSTPIP1* che codifica la proteina coinvolta nella regolazione della pirina, risulta responsabile della malattia autoinfiammatoria nota come sindrome PAPA. Questa malattia si manifesta come una forma di artrite asettica distruttiva e progressiva, con infiltrato costituito da neutrofili e lesioni cutanee, come acne cistica, ascessi dermici asettici, e pioderma gangrenoso^[32]. La *PSTPIP1* si lega e inattiva la pirina che è una proteina regolatrice che a sua volta inibisce l’inflammasoma NALP3. L’eccessivo legame della *PSTPIP1* alla pirina può portare all’eccessiva attivazione della via dell’inflammasoma NALP3 (Fig.1)^[33]. C’è inoltre un significativo contributo genetico alla suscettibilità della CRMO. La più importante evidenza deriva dall’identificazione di forme sindromiche di CRMO^[34]: la sindrome di Majeed, il cui gene è stato identificato nel 2005 da Ferguson e al.^[35], è una malattia autosomica recessiva che si manifesta con

una forma severa di CRMO con foci di osteomielite asettica e anemia diseritropoietica. Tale sindrome è causata dalla mutazione del gene LPIN2 localizzato sul cromosoma 18p11.31 e il cui ruolo non è ancora noto. Altre condizioni sono rappresentate dal cherubismo ed dal deficit dell'antagonista del recettore della IL-1 (DIRA). Il cherubismo è una malattia fibro-ossea descritta per la prima volta da Jones^[36] e caratterizzata da abbondanza di tessuto connettivo e di osteoclasti con ingrandimento bilaterale della mandibola e della mascella, generalmente in modo simmetrico, associato a dolore osseo. Due geni risultano implicati in questa malattia, SH3BP2 localizzato sul cromosoma 4p16.3 e PTPN11^[37,38] e sembrano responsabili dell'attivazione anomala dei macrofagi, cellule coinvolte nell'immunità innata con un eccesso di osteoclasti^[39]. DIRA è stata descritta recentemente nel 2009 in nove bambini come una malattia autoinfiammatoria mendeliana caratterizzata da foci asettici, multifocali di osteolisi, da periostiti e da pustolosi. L'esordio è precoce rispetto alla CRMO ed il fenotipo è severo, talora fatale: si caratterizza per la presenza di lesioni espansive delle coste, non presenti nella CRMO. Numerose mutazioni sono state riscontrate nel gene IL1RN che codifica per la proteina antagonista del recettore della IL-1^[40]. Infine sono state identificate regioni sul cromosoma 18 in altre due malattie che mostrano caratteristiche simili alla CRMO (osteolisi espansiva familiare e la malattia di Paget): in entrambe è stata riscontrata mutazione del gene

TNFRSF11A (RANK jareceptor activator of nuclear factor kappa B) localizzato sul cromosoma 18q22.11^[41,42]. Sebbene comunque la maggior parte dei casi di CRMO siano sporadici, numerosi dati avvalorano l'esistenza di una componente genetica: sono descritti infatti casi di bambini affetti da CRMO nati da genitori sani, il che suggerirebbe un meccanismo ereditario di tipo recessivo^[43,44]. Golla e al.^[45] riportano un locus suscettibile sul cromosoma umano 18q21.3-18q22 in una piccola corte tedesca. Evidenze ulteriori di un possibile contributo genetico alla malattia deriva dagli studi sul ruolo dell'interleuchina IL-10 nella patogenesi della malattia. In una piccola corte è stata riscontrata una associazione tra CRMO e il polimorfismo del promotore dell'IL-10^[46,47]. Ci sono dati che suggeriscono che tale interleuchina giochi un ruolo nella malattia. Altri geni candidati inclusi PSTPIP1, PSTPIP2, CARD15/NOD2 e IL1RN sono stati analizzati in una piccola corte di pazienti con CRMO/NBO, sebbene devono ancora essere identificate mutazioni definitive responsabili della malattia^[25,48,49].

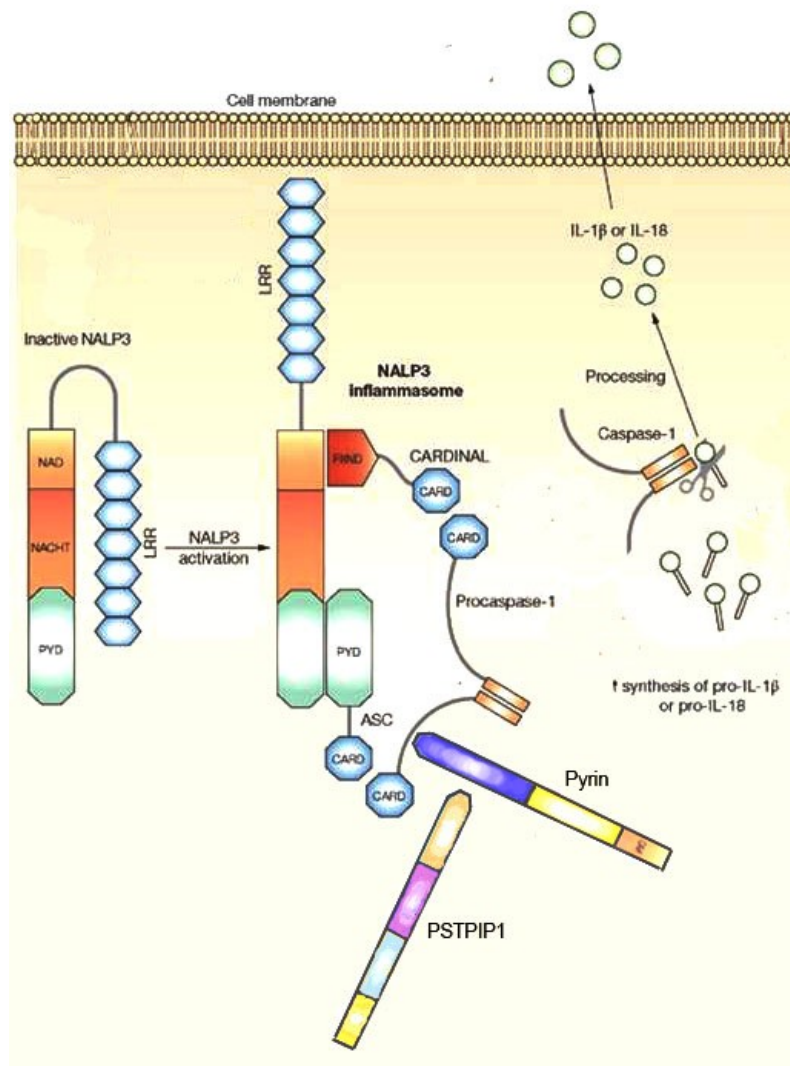


Fig. 1 Diagramma dei componenti dell'inflammasoma NALP3 (criopirina) coinvolti nelle malattie autoinfiammatorie. L'inflammasoma NALP3 è un complesso proteico costituito da NALP3 (forma inattiva piegato sulla sua regione ricca di leucina o LRR), la proteina ASC, e il Cardinal. NALP3 si lega alla proteina ASC tramite il suo dominio pirina (PYD) e al cardinal con il suo dominio NACHT-associato (NAD). L'inflammasoma NALP3 poi si lega alla pro-caspasi-1, permettendo il suo taglio ed il rilascio della caspasi 1 attiva, che a sua volta attiva l'interleuchina-1 (IL-1) o l'interleuchina-18 (IL-18). La pirina regola il percorso dell'inflammasoma NALP3. La pirina può competere con NALP3 e la pro-caspasi 1 per il legame con la proteina ASC, inibendo l'attivazione di questa via di segnalazione. Inoltre la proteina prolina-serina-treonina fosfatasi (PSTPIP1) si lega alla pirina inibendola. Mutazioni del gene per la proteina PSTPIP1 sono note per aumentare l'affinità della proteina per la pirina che è alla base del disturbo auto infiammatorio (sindrome PAPA).

CLINICA

Caratteristica clinica principale della CRMO è il dolore osseo associato a tumefazione locale, talora calda al termotatto, ad insorgenza insidiosa, localizzata a livello delle metafisi e delle epifisi delle ossa lunghe, in pazienti peraltro in buono stato di salute.

Le principali localizzazioni ossee della malattia, in ordine decrescente di frequenza, sono rappresentate dalla porzione distale e prossimale della tibia, dal bacino, dal femore prossimale, dalla clavicola e dal calcagno^[7,10,11]. La prevalenza dell'interessamento delle vertebre, negli studi retrospettivi varia dal 4 al 30%^[11,25] ma il coinvolgimento dello sterno, della clavicola e della mandibola è particolarmente suggestivo di CRMO (Fig.2). Se limitata alla mandibola, la CRMO è anche conosciuta come “osteomielite sclerosante diffusa della mandibola”. Raramente ci può essere anche un coinvolgimento sistemico, con comparsa di febbre durante le fasi acute dolorose, associato a malessere e perdita di peso^[5]. Il decorso della malattia è prolungato, in genere con lesioni simmetriche e multifocali, con fasi di riacutizzazione e coinvolgimento di sedi precedentemente interessate o, talora, con la comparsa di nuove localizzazioni, intervallate da fasi di remissione. Alcuni pazienti presentano manifestazioni extra-articolari, come la psoriasi^[10,19], la pustolosi palmo-plantare^[8,11,19,25], il M. di Crohn^[10,25], l'acne o la Sindrome di Sweet^[16].

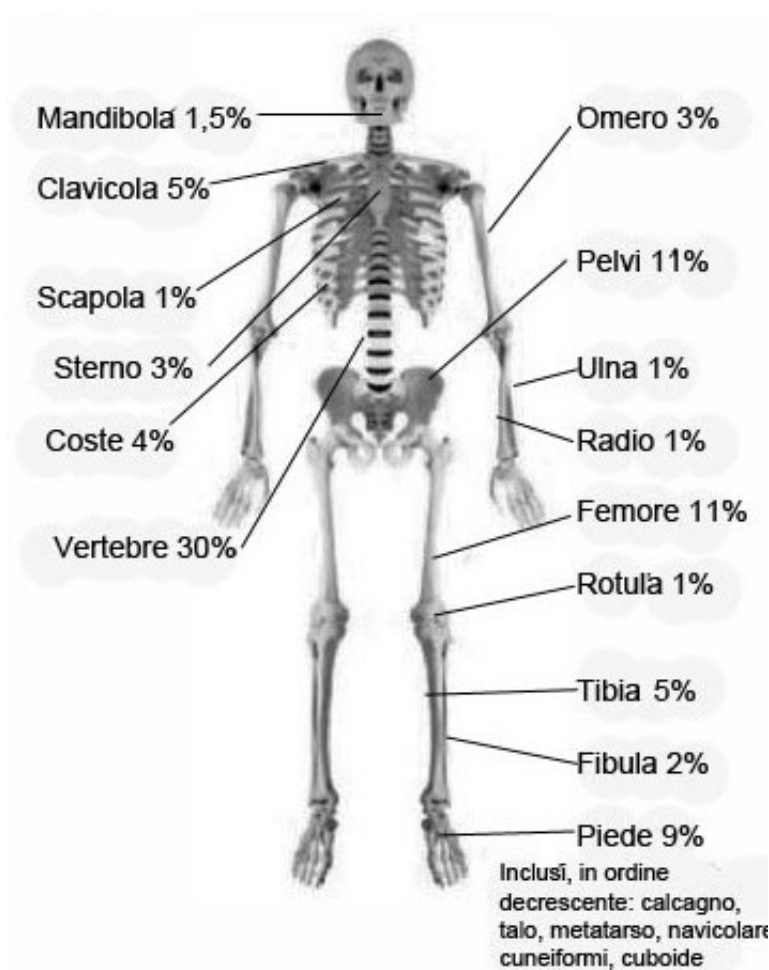


Fig. 2 Sedi di interessamento osseo in corso di CRMO

Sebbene la CRMO interessi l'età giovanile, alcuni studi evidenziano che la malattia può rimanere attiva dal 25 al 59% dei casi, dopo un follow up di oltre 10 anni^[10,11]. Nella maggior parte dei casi però, la malattia si risolve senza causare danni permanenti, anche se, dati recenti, suggeriscono che disabilità fisiche possono persistere nel 50% dei pazienti^[10]: esse consistono in dolore cronico e deformità ossee, talvolta rappresentate da dismetrie agli arti, tali da causare importante disagio psicologico oppure severe deformità a carico della

clavicola o della mandibola tali da richiedere l'intervento del chirurgo plastico per migliorare l'aspetto fisico del paziente^[10,11].

La diagnosi di CRMO è di esclusione e si basa oltre che sui dati clinici, anche su quelli strumentali (Rx, RMN, TC, scintigrafia con ⁹⁹Tc) che dimostrano lesioni ossee multifocali in assenza di infezione con tipico pattern radiologico (osteolisi e osteosclerosi) e sull'evoluzione cronica.

E' inoltre importante valutare il grado di dolore ed il suo impatto sulla vita quotidiana, consegnando al paziente e/o ai genitori adeguate scale graduate (0-100). La funzione fisica viene valutata mediante la scala HAQ (Stanford Health Assessment Questionnaire) che include nove quesiti riguardanti la capacità di vestirsi e di lavarsi, di mantenere l'igiene, di mangiare, di camminare, di alzarsi, di stringere un oggetto, di saltare e di svolgere attività fisica^[11]. Il punteggio finale varia da 0 (non disabilità) a 3 (disabilità severa).

La diagnosi differenziale è piuttosto complessa durante la fase acuta della malattia per la mancanza di dati specifici, ematologici, clinici e strumentali. Le principali patologie da escludere sono le infezioni e le neoplasie^[50,51] quali il Sarcoma di Ewing, l'osteosarcoma, le metastasi da neuroblastoma, la leucemia ed il linfoma, l'istiocitosi a cellule di Langerhans, l'osteoma osteoide e l'osteoblastoma. Talora risulta necessaria l'esecuzione di una biopsia al fine di escludere tali malattie.

Jansson e al. recentemente hanno proposto uno "score" per facilitare la

diagnosi di CRMO e limitare allo stesso tempo il numero di biopsie non necessarie^[52]: su una corte di 224 pazienti, dei quali 102 con CRMO, 122 con altre malattie inclusi tumori e osteomielite, lo score clinico era basato su variabili quali la presenza di dolore, di anomalie radiografiche e una o più alterazioni alla RM^[52]. Lo studio proponeva inoltre 4 criteri maggiori e 6 minori per la diagnosi di CRMO (Tab.4): la presenza di 2 criteri maggiori o 1 criterio maggiore e 3 minori sono suggestivi di CRMO^[25].

CRITERI MAGGIORI	CRITERI MINORI
Lesione di osteolisi-osteosclerosi documentata radiologicamente	Normale conta cellulare nel sangue e buono stato di salute
Lesioni ossee multifocali	VES e PCR lievemente o moderatamente aumentate
Pustolosi palmo-plantare o psoriasi	Durata maggiore di 6 mesi
Biopsia ossea sterile con segni di infiammazione e/o fibrosi, sclerosi.	Iperostosi
	Associazione con altre malattie autoimmuni eccetto psoriasi o pustolosi palmo-plantare.
	Parenti di I o II grado con malattia autoimmune o auto infiammatoria o con NBO (Non Bacterial Osteitis)

Tab. 4 – Criteri diagnostici di CRMO [25].

I dati di laboratorio possono mostrare segni di infiammazione sistemica con aumento degli indici di flogosi (VES, PCR), leucocitosi e iperfibrinogenemia^[11]; nel 30% dei soggetti affetti è stata inoltre riscontrata la positività per gli ANA a titolo significativo (>1:120 U/L), mentre i livelli di immunoglobuline risultano nel range della norma, non è presente una associazione significativa con l'aplotipo HLA-B27, i livelli di complemento (C3-C4) sono nella norma ed il fattore reumatoide risulta negativo^[25].

INDAGINI STRUMENTALI

Per quanto riguarda le indagini strumentali, **la radiografia** risulta frequentemente negativa nelle fasi iniziali della malattia: le prime modificazioni radiologiche sono visibili a livello metafisario vicino alle cartilagini di accrescimento, poi quando la lesione evolve, si può evidenziare un'area di osteolisi circondata dalla zona sclerotica^[53], ma è talora difficile la diagnosi differenziale con un tumore, soprattutto quando la lesione è unica^[7]. Le principali diagnosi differenziali sono infatti rappresentate da osteomieliti, tumori ossei, linfomi, istiocitosi a cellule di Langerhans.

La scintigrafia ossea con ⁹⁹TC consente di individuare multipli foci asintomatici di ipercaptazione^[54]: una mappa delle possibili lesioni presenti al momento della diagnosi deve essere effettuata, in quanto il numero delle lesioni potrebbero aumentare il rischio di sintomi persistenti^[11]. Tale metodica presenta però nel bambino importanti limitazioni quali, l'ipercaptazione a livello delle cartilagini di accrescimento, nonché l'esposizione alle radiazioni.

La RM total body è un esame con maggiore sensibilità, anche se l'elevato costo ed il più lungo tempo di acquisizione, con la necessità di dover effettuare l'esame in sedazione, ne possono limitare l'utilizzo soprattutto in pediatria: la RM consente di definire l'anatomia delle lesioni ossee e dei tessuti molli. Le lesioni infiammatorie della CRMO appaiono iperintense nelle sequenze STIR

e in T2, ipointense in T1: l'esame consente inoltre di valutare anche il coinvolgimento della sinovia^[25,55] e l'interessamento epifisario che può provocare alterata crescita^[56].

I soggetti che presentano una lesione ossea con caratteristiche cliniche e radiologiche poco specifiche, devono comunque essere sottoposti alla **biopsia** per escludere un'infezione o un tumore: tale procedura può non essere però necessaria in caso di lesioni ossee multiple^[25,27].

L'esame istologico mostra inizialmente un infiltrato di neutrofili e cellule giganti a livello delle aree di osteolisi, sostituito poi da un infiltrato linfocitario nelle zone di sclerosi ossee^[27]: in molti studi queste due fasi non si possono separare in modo netto, così che le alterazioni istologiche acute, subacute e croniche possono anche coesistere nella stessa lesione^[57,58].

TERAPIA

Lo scopo della terapia della CRMO è quello di migliorare i sintomi, prevenire la progressione radiologica e promuovere la salute dell'osso.

Il trattamento della CRMO ad oggi non è stato ancora ben standardizzato: sebbene non siano ancora stati effettuati studi randomizzati e controllati, c'è accordo generale su numerosi punti.

I farmaci di prima scelta sono rappresentati dai **FANS**, sia durante la fase acuta di dolore, sia come terapia di mantenimento per prevenire le recidive. Nessun farmaco però è risultato superiore agli altri. Beck et al. riportano una risposta favorevole di pazienti trattati con naprossene (15 mg/kg/die) nel primo anno di malattia con un 43% di pazienti trattati asintomatici già dopo sei mesi [59]. L'indometacina si è dimostrata in diversi studi capace di ottenere una risposta clinica e radiologica eccellente in pazienti affetti da CRMO^[60].

In caso di fallimento dei FANS, la terapia alternativa è oggi rappresentata dai bifosfonati e dagli antagonisti del TNF α ^[34].

La terapia cortisonica è probabilmente efficace, ma il suo utilizzo è limitato dagli effetti a lungo termine sull'accrescimento; talora i corticosteroidi possono essere utilizzati in occasione di ricadute severe di malattia con rapida velocità di risposta^[61,62].

In un piccolo gruppo di pazienti il miglioramento è stato osservato dopo terapia con sulfasalazina, metotrexate, colchicina^[10], INF- γ ^[63], INF- α ^[64], bifosfonati^[65,66] e infliximab^[67,68].

L'efficacia dei **bifosfonati** è stata evidenziata già in alcuni studi fin dal 2004^[69] e confermata poi da numerose successive pubblicazioni^[7,10,11]: l'infusione di pamidronato ha portato alla risoluzione del dolore^[70] ed al miglioramento della qualità della vita, anche se non è stata ancora stabilita la dose ottimale del farmaco e l'intervallo tra le dosi. Ulteriori studi sono pertanto necessari per verificare anche eventuali effetti a distanza dalla terapia. Attualmente i bifosfonati vengono somministrati secondo i dosaggi utilizzati nell'osteogenesi imperfetta, vale a dire 1 mg/kg/die (max 60 mg/die) per tre giorni consecutivi al mese e, in caso di mancata risposta clinica e radiologica, sono consigliati ulteriori cicli di terapia di un giorno al mese o di tre giorni al mese ogni 3 mesi, con un massimo di dose cumulativa non superiore a 11,5 mg/kg/anno^[70]. La frequenza dei cicli di terapia è determinata dalla ricorrenza dei sintomi. I genitori, inoltre, devono essere informati sui possibili effetti collaterali quali febbre, mialgia e osteonecrosi della mandibola^[70], anche se non è stato segnalato alcun caso di osteonecrosi della mandibola nei soggetti trattati con bifosfonati^[71]. Il più importante effetto clinico segnalato è il rapido sollievo dal dolore, già dopo 48 ore dalla somministrazione di pamidronato, sebbene il meccanismo d'azione resti ancora non del tutto compresa. Ghilardi

e al. che hanno studiato le lesioni osteolitiche ossee nei tumori maligni, suggeriscono che l'iperattività degli osteoclasti indurrebbe acidità dell'ambiente con conseguente riassorbimento osseo da parte degli osteoclasti, distruzione dell'osso e danno alle fibre afferenti primarie. L'azione dei bifosfonati sarebbe quella di neutralizzare l'ambiente acido nocicettivo e inattivare l'azione degli osteoclasti^[72]. Questo meccanismo spiegherebbe il rapido sollievo dal dolore^[72], mentre la rapida riduzione della tumefazione dei tessuti molli adiacenti alle lesioni ossee, sarebbe probabilmente conseguenza dell'effetto anticitochine del pamidronato^[70].

I pazienti con CRMO refrattaria non responsiva ai bifosfonati possono essere trattati con i **farmaci biologici** come gli antagonisti del TNF α (etanercept)^[73] o gli inibitori dell'IL-1 (anakinra)^[74]. L'antagonista del TNF α risulta utile nei pazienti che presentano malattia infiammatoria severa con dolore, febbre, aumento degli indici di flogosi (PCR), ipercaptazione nella fase precoce della scintigrafia ossea, mentre i bifosfonati risulterebbero più indicati in caso di rimodellamento osseo (interessamento della mandibola, importante sclerosi ossea e ipercaptazione nella fase tardiva della scintigrafia ossea).

Il razionale per l'uso dei farmaci biologici è legato al dimostrato ruolo delle citochine proinfiammatorie TNF α ^[25] e di IL-1 nella patogenesi della CRMO: queste citochine sono state infatti riscontrate aumentate in 2/3 dei pazienti con malattia attiva. L'anakinra, antagonista umano del recettore

dell'interleuchina-1, legandosi ai recettori dell'interleuchina-1, ne blocca l'attività, contribuendo ad alleviare i sintomi della malattia, mentre il TNF α promuove l'attivazione osteoclastica in vitro e può, se iperespresso, favorire l'osteolisi^[75]. Recentemente è stata valutata l'associazione tra metotrexate e etanercept (Enbrel) che è una proteina di fusione ottenuta, tramite tecniche del DNA ricombinante, dall'unione del recettore umano p75 per il fattore TNF-alfa con la frazione Fc dell'immunoglobulina umana IgG1. La proteina funziona da recettore solubile per il TNF-alfa e possiede un'affinità di legame per il TNF-alfa più alta di quella degli altri recettori solubili.

Il trattamento ottimale per i pazienti affetti da CRMO non è però ancora ben codificato e sono pertanto necessari ulteriori studi per valutare la sicurezza a lungo termine sia di bifosfonati, che di farmaci biologici, soprattutto nei bambini.

CASO CLINICO

Fay è una bambina che giunge presso l'ambulatorio di Immunologia e Reumatologia di questa Clinica all'età di 12 anni. L'anamnesi fisiologica è apparentemente muta.

All'età di 11 anni, nel giugno 2010, comincia a presentare episodi ricorrenti di cefalea sovraorbitaria sinistra (2-3 volte alla settimana) trattati con paracetamolo. Data la persistenza della sintomatologia, nel mese di agosto, esegue una RMN encefalo con esito negativo.

Nel mese di settembre, dopo consultazione neuropsichiatrica infantile, inizia trattamento con sertralina e dopo circa un mese (ottobre) compare un alone iperemico periorbitario sinistro. Nei mesi successivi la sintomatologia algica si attenua progressivamente fino a scomparire, per poi ripresentarsi agli inizi del marzo 2011, mantenendo inalterate le proprie caratteristiche.

Data la persistenza della discromia periorbitaria sinistra, viene eseguita **RMN del cranio e delle orbite** (Fig. 3,4,5,6,7) che evidenzia un “processo flogistico subacuto a livello della regione orbitaria sinistra con coinvolgimento dei tessuti molli periorbitari e delle strutture ossee contigue” (squama frontale, processo orbitario osso zigomatico e grande ala dello sfenoide).

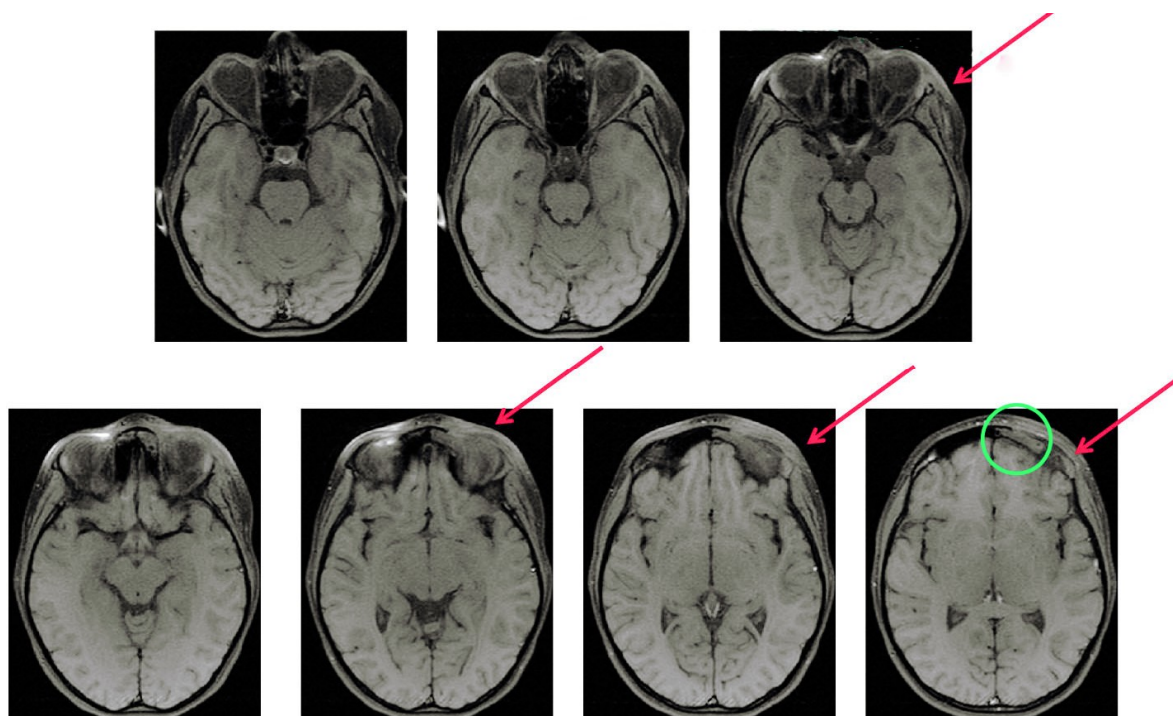


Fig. 3 RMN cranio e orbite: T1 assiale senza contrasto. Tumefazione flogistica dei tessuti molli periorbitali.
Flogosi del seno frontale

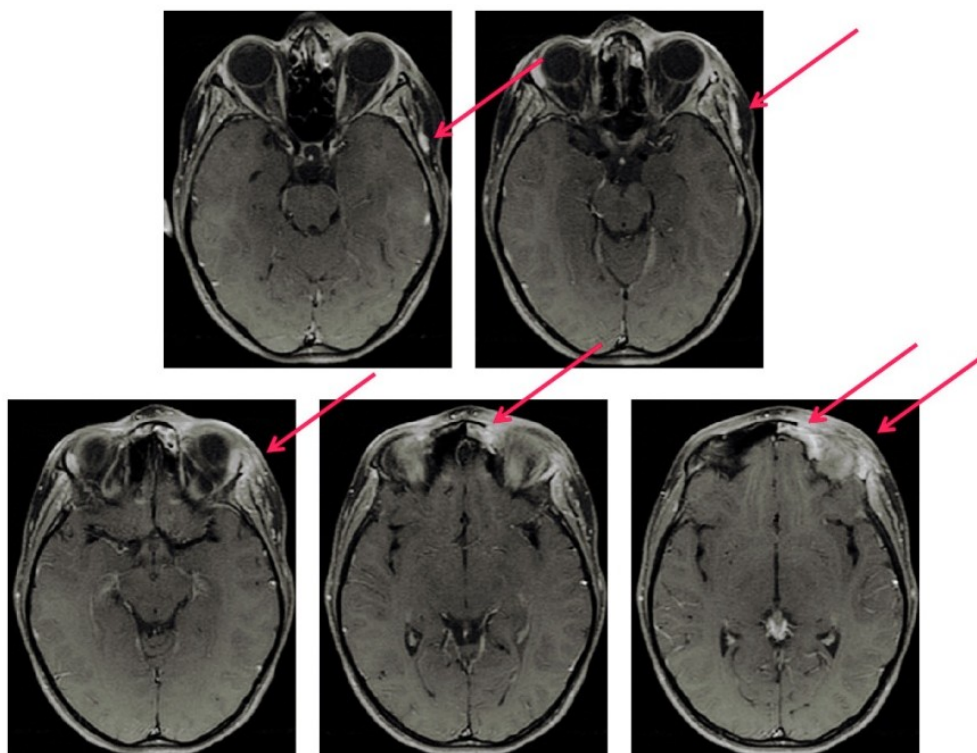


Fig. 4 RMN cranio e orbite: T1 Assiale con contrasto. Captazione del contrasto da parte del tessuto infiammato

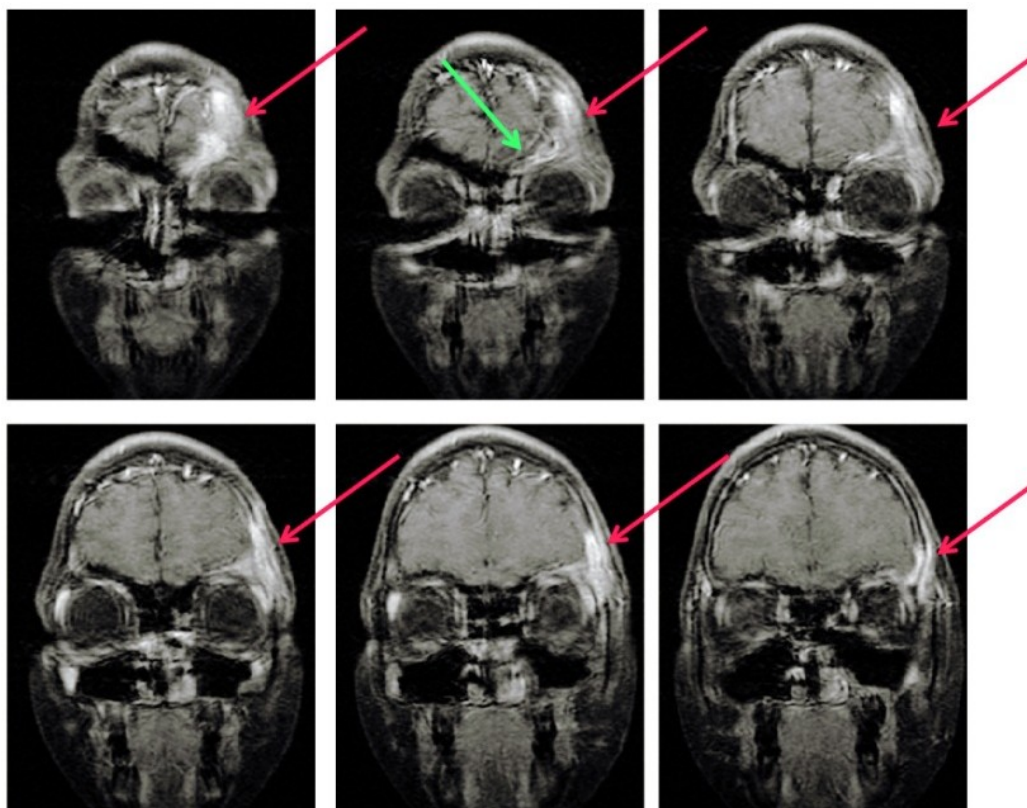


Fig. 5 RMN cranio e orbite: T1 coronale con contrasto **Captazione del contrasto da parte del tessuto infiammato**
Flogosi del seno frontale

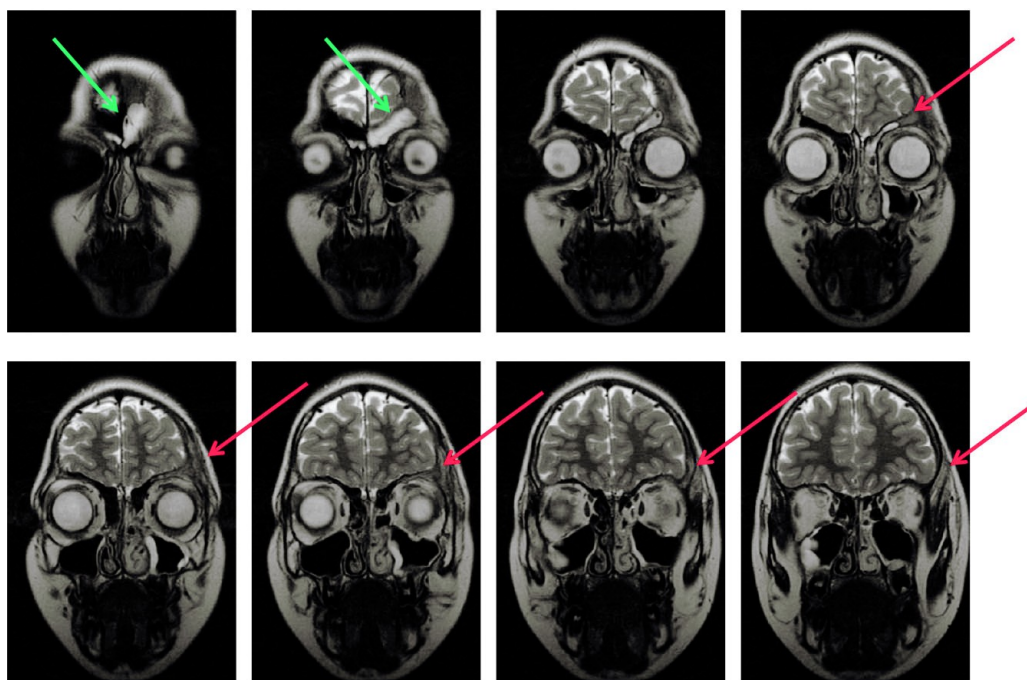


Fig. 6 RMN cranio e orbite T2 coronale: **il tessuto flogistico appare iperintenso ma meno evidente data l'assenza della soppressione del grasso. Flogosi del seno.**

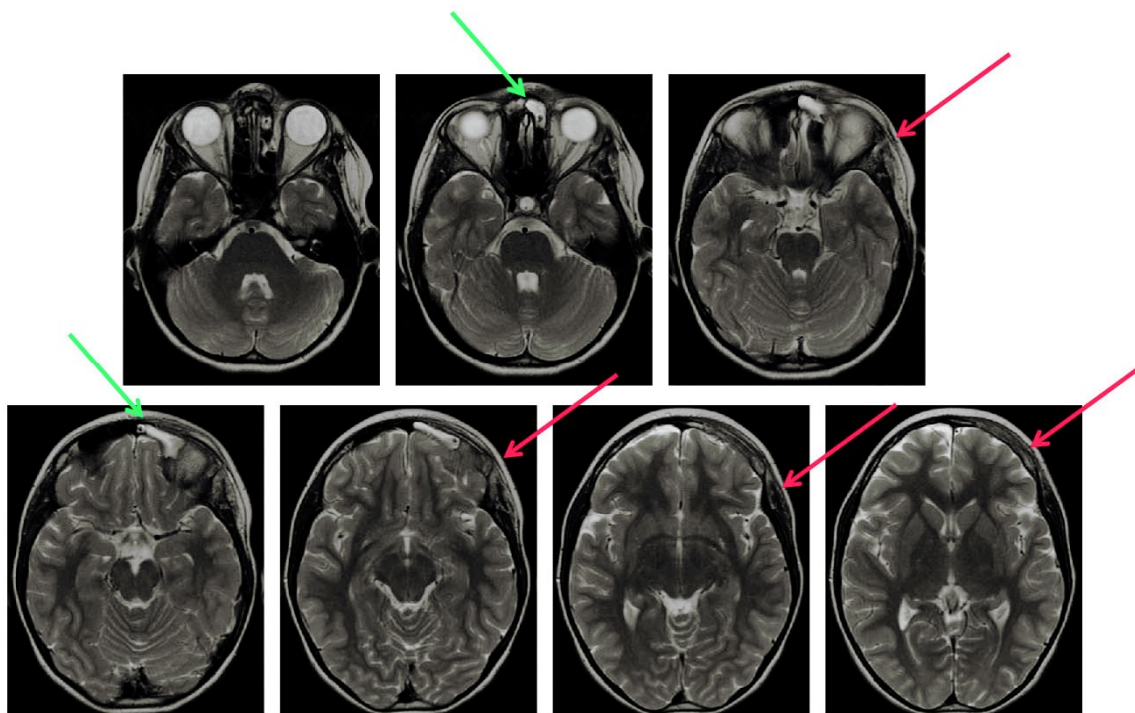


Fig. 7 RMN cranio e orbite T2 coronale: **il tessuto flogistico appare iperintenso.** Flogosi del seno

A breve distanza (aprile 2011) compare inoltre tumefazione dolorabile a carico della clavicola sinistra e per tale motivo, la bambina viene ricoverata in Clinica per gli accertamenti del caso.

All'ingresso Fay appare in buone condizioni generali, presenta marcata iperemia periorbitaria con edema delle palpebre superiore e inferiore di sinistra e dolorabilità alla pressione in regione fronto-temporale omolaterale. (Fig. 8, 9). È inoltre presente anche tumefazione dolorabile ricoperta da cute normale a carico dell'estremità sternale della clavicola sinistra (Fig. 10, 11).



Fig. 8 Marcata iperemia periorbitaria con edema delle palpebre superiore e inferiore di sinistra

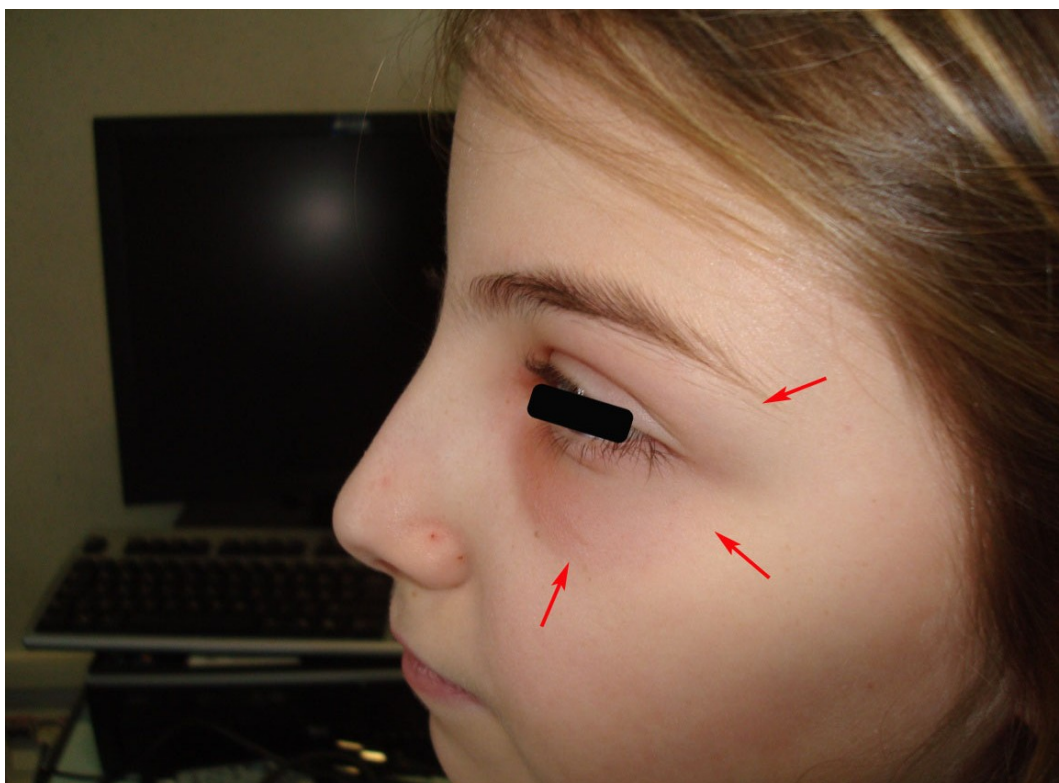


Fig. 9 Marcata iperemia periorbitaria con edema delle palpebre superiore e inferiore di sinistra

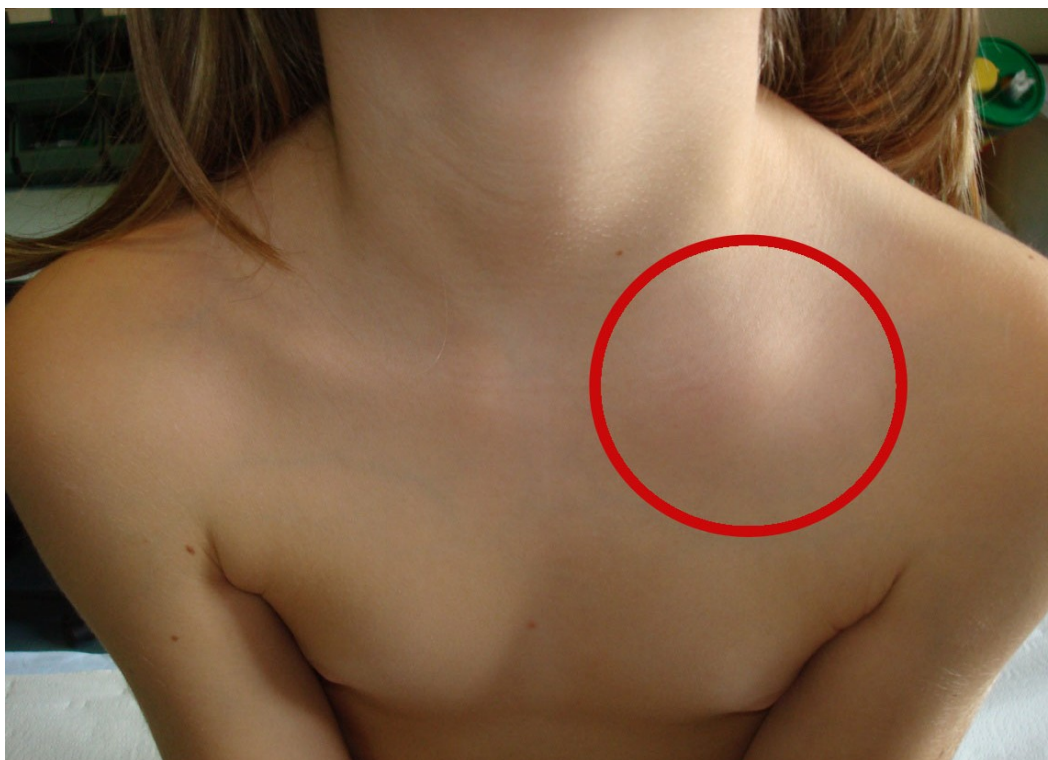


Fig. 10 Tumefazione dolorabile ricoperta da cute normale a carico dell'estremità sternale della clavicola sinistra



Fig. 11 Tumefazione dolorabile ricoperta da cute normale a carico dell'estremità sternale della clavicola sinistra

Gli esami ematici eseguiti mostrano un modesto aumento degli indici di flogosi (VES 49 mm/h; PCR 3,88 mg/dl) con emocromo, funzione epatica e renale nella norma.

Durante la breve degenza vengono inoltre eseguite una **ecografia addominale** ed una **Rx torace** risultate nella norma, una **scintigrafia con ⁹⁹Tc** (Fig. 12) whole-body, che evidenzia “un’area di patologica iperattività a carico della lesione ossea in sede frontale sovraorbitaria sinistra con estensione etmoidale ed un’altra area di patologica ipercaptazione del radio farmaco a livello dell’estremità sternale della clavicola sinistra, in assenza di altre zone di patologica captazione nei rimanenti segmenti scheletrici”; una **Rx della clavicola sinistra** (Fig.13) che conferma la presenza di “un’area di osteolisi corrispondente alla captazione scintigrafica” ed una **TC cranio** (Fig.14, 15, 16) che conferma il “rimaneggiamento e l’ispessimento della spongiosa della parte orbitale dell’osso frontale di sinistra e della squama adiacente, infiltrata da tessuto patologico che ne determina aree di franca osteolisi associata ad erosione della corticale esterna, in particolare a livello del versante postero-laterale ed in corrispondenza del processo zigomatico con erosione anche della parete anteriore del seno frontale sinistro”. I reperti TC sembrano suggestivi di un processo flogistico-infettivo.

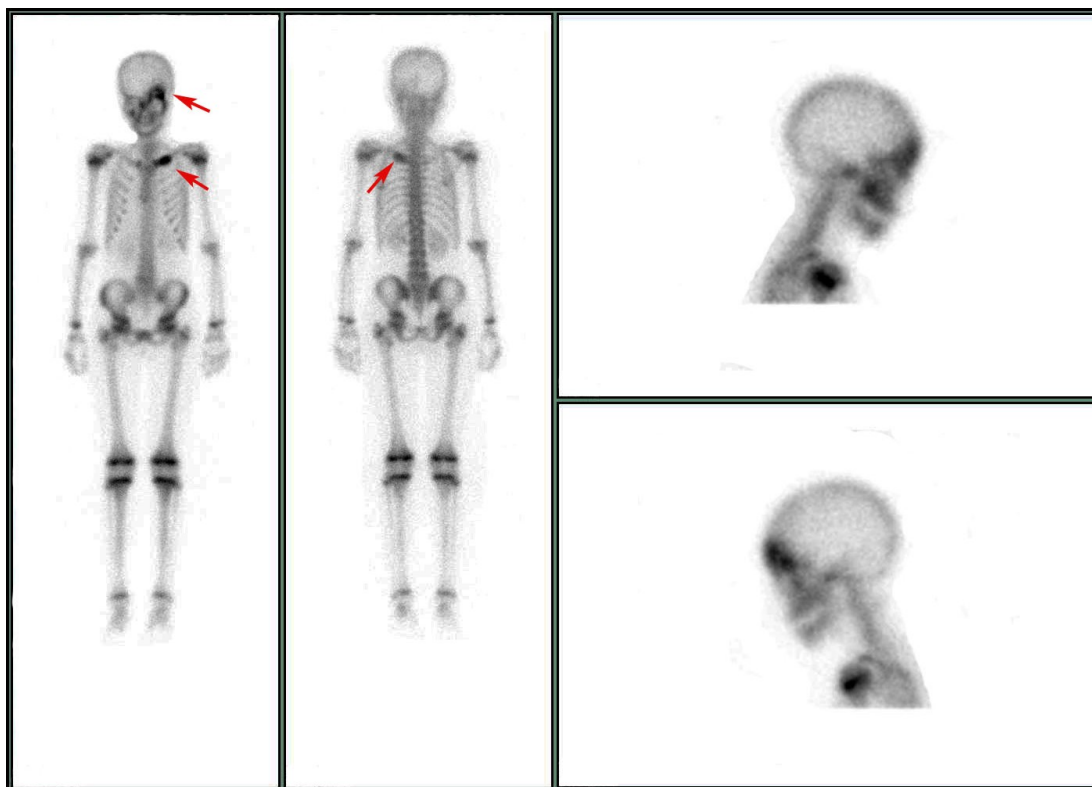


Fig. 12 Scintigrafia con ^{99}Tc : riscontro di ipercaptazione del radio farmaco in sede frontale sovra orbitaria sx con estensione etmoidale e a livello dell'estremità sternale della clavicola sx.

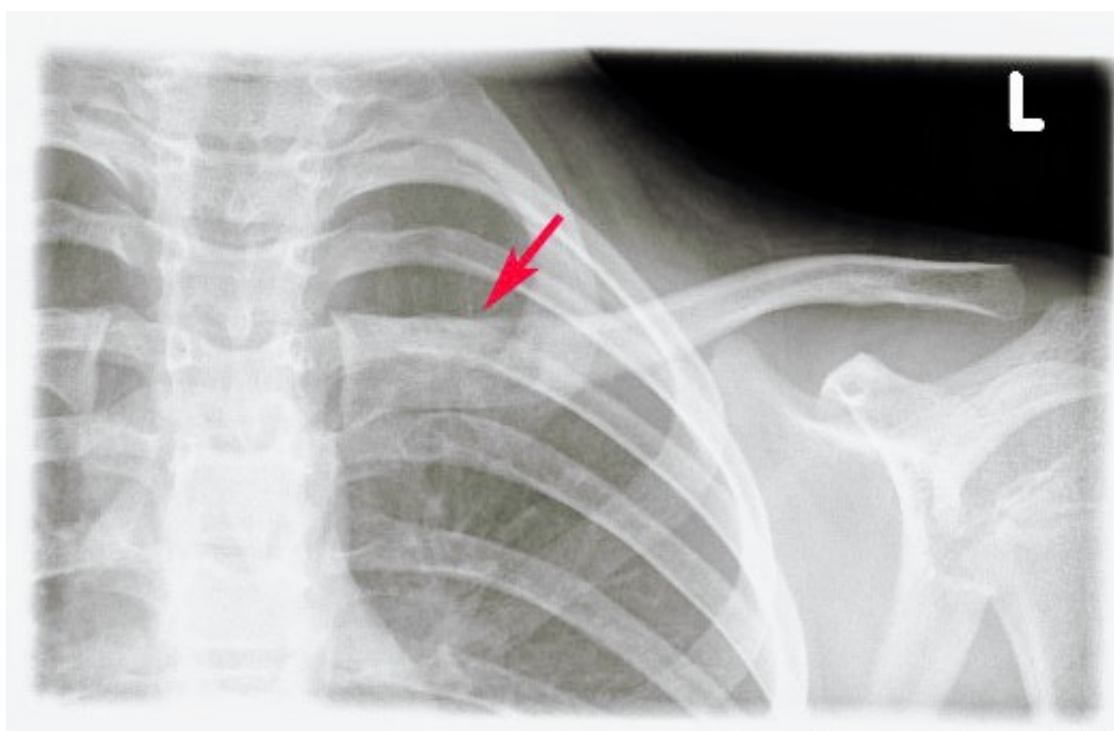
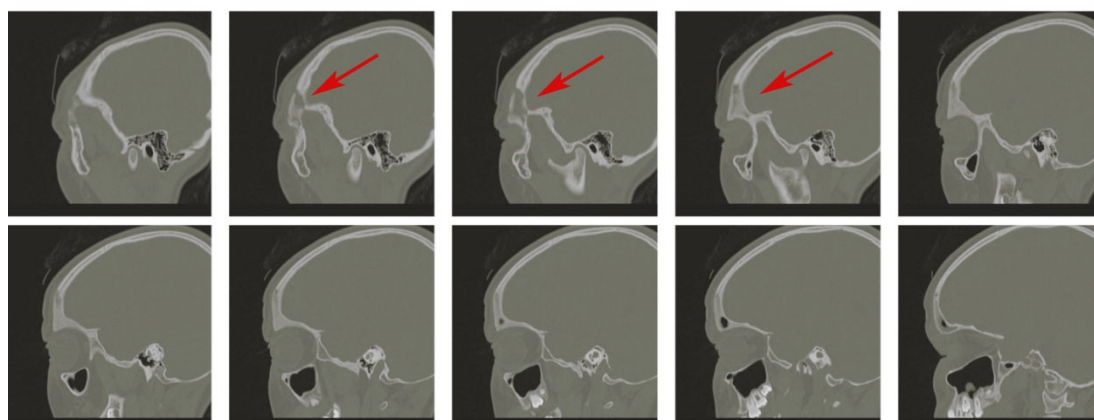
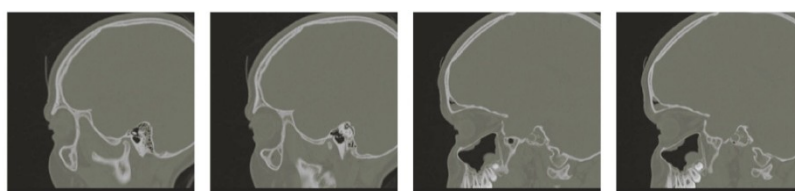


Fig. 13 Rx della clavicola sinistra: area di osteolisi corrispondente alla captazione scintigrafica.



Lato affetto



Lato non affetto

Fig. 14 TC cranio MPR sagittale lato affetto e non affetto a confronto

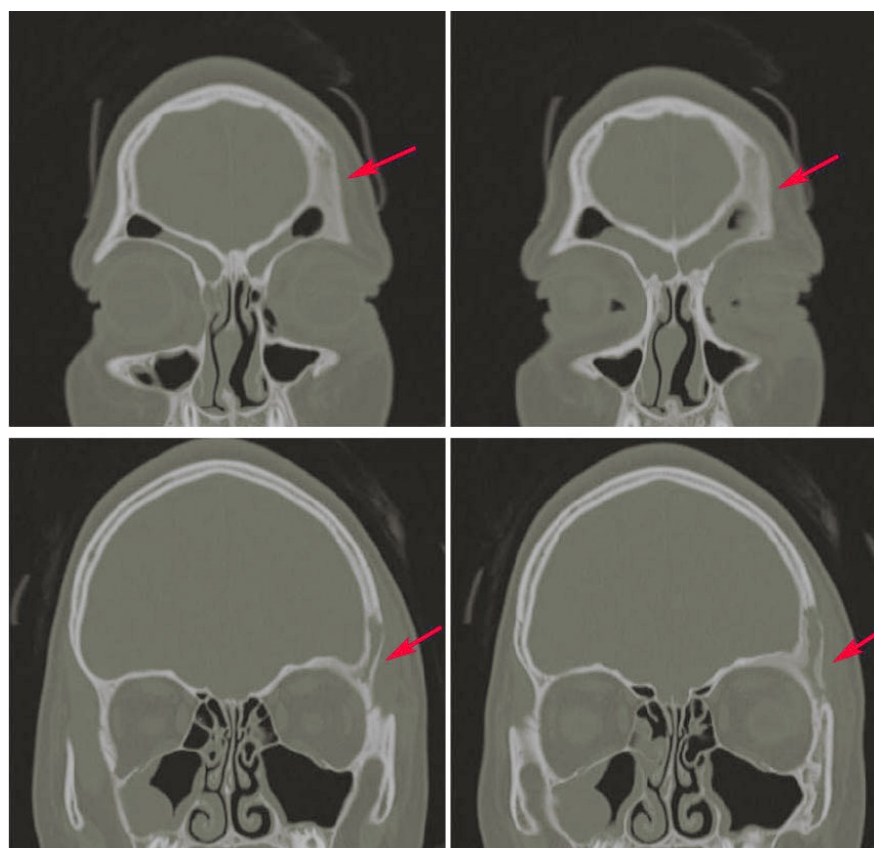


Fig. 15 TC cranio MPR Coronale

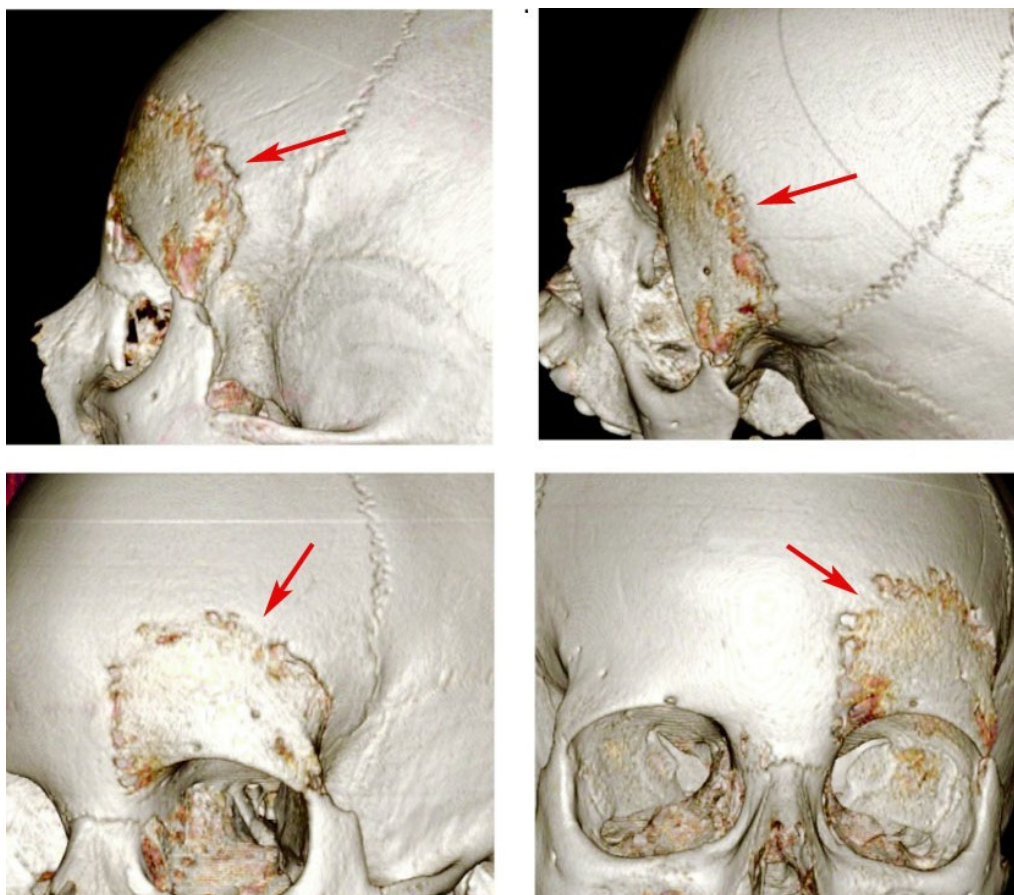


Fig. 16 TC cranio ricostruzione tridimensionale (VR)

In data 5/4/2011 la bambina viene sottoposta a **biopsia** della lesione osteolitica della clavicola sinistra. L'esame istopatologico mostra un tessuto osseo con diffusi e spiccati segni di rimaneggiamento osteoblastico/osteoclastico (numerosi elementi multinucleati "osteoclasto-like) e spazi intertrabecolari occupati da miofibroblasti; sono presenti aree/foci costituiti da tessuto di granulazione ricco in granulociti e istiociti, talora con pigmento ematico ed un aggregato di elementi mesenchimali a nucleo chiaro e nucleolo evidente, di

verosimile natura reattiva. Il quadro istopatologico appare nel complesso di tipo flogistico/riparativo ed anche dopo colorazioni immunoistochimiche (pS-100, CD1a, actina/1°4, CD68/KP-1, Ki-67/MB-1) non si osserva alcuna evidenza di neoplasia (Fig. 17, 18, 19). Un ulteriore consulto istopatologico conferma tale referto suggestivo per un “processo reattivo infiammatorio di tipo osteomielitico”

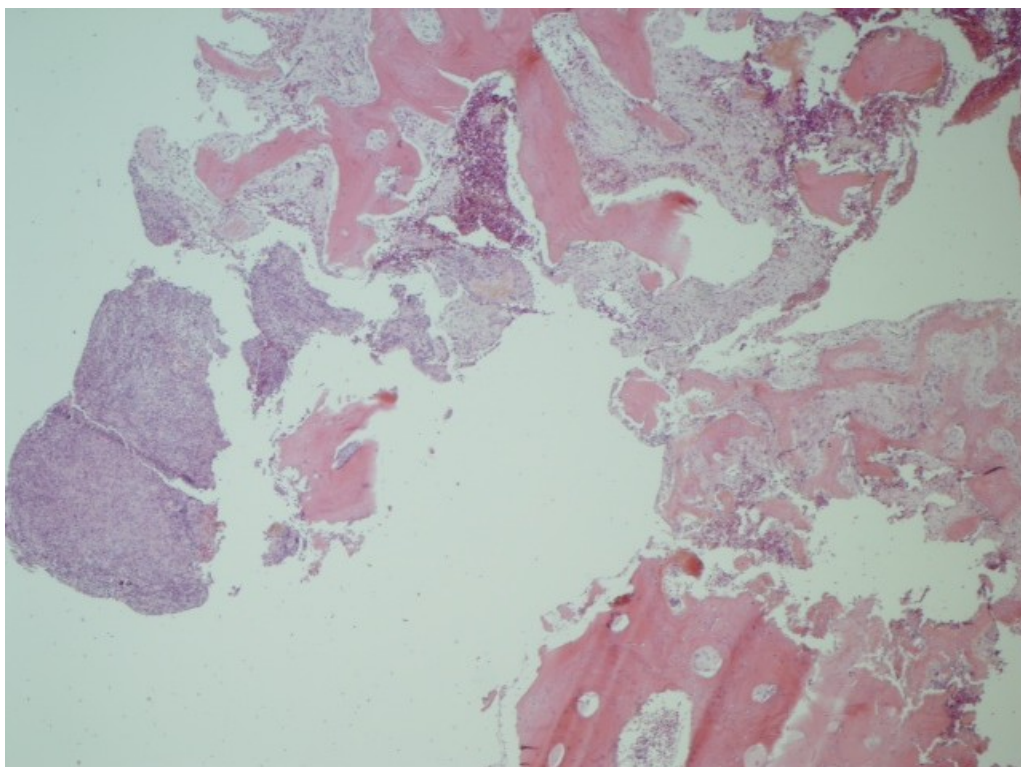


Fig. 17 Quadro di tessuto osseo in fase di rimaneggiamento; presenza di fibrosi e spazi midollari e altro frammento comprendente cellule infiammatorie

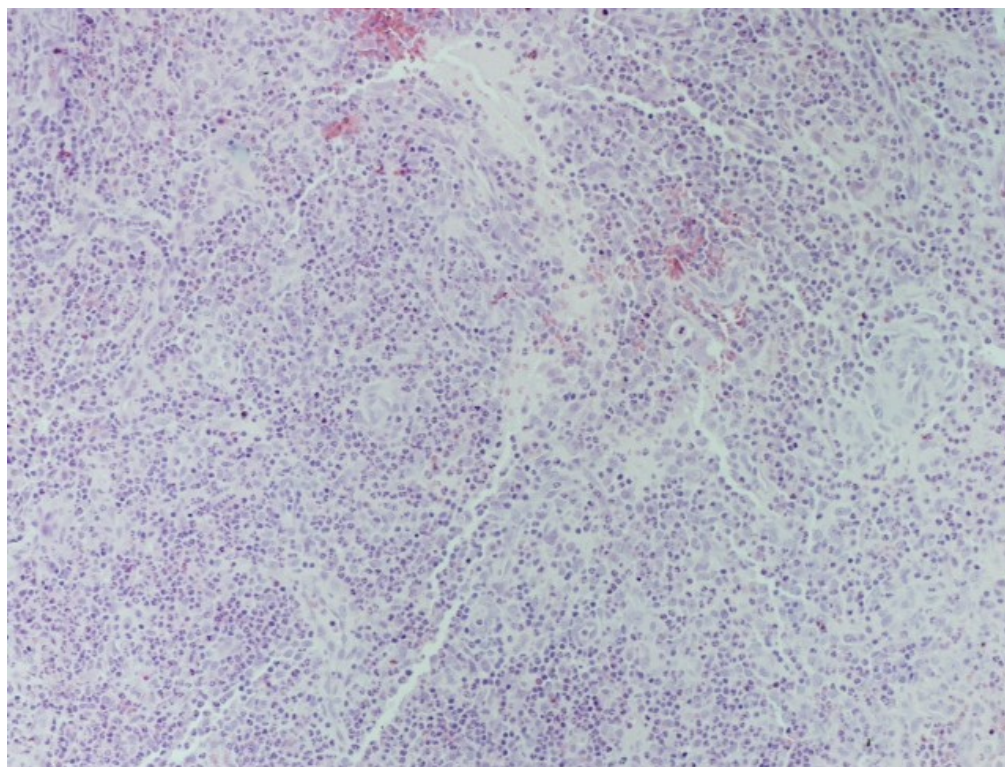


Fig. 18 Componente infiammatoria

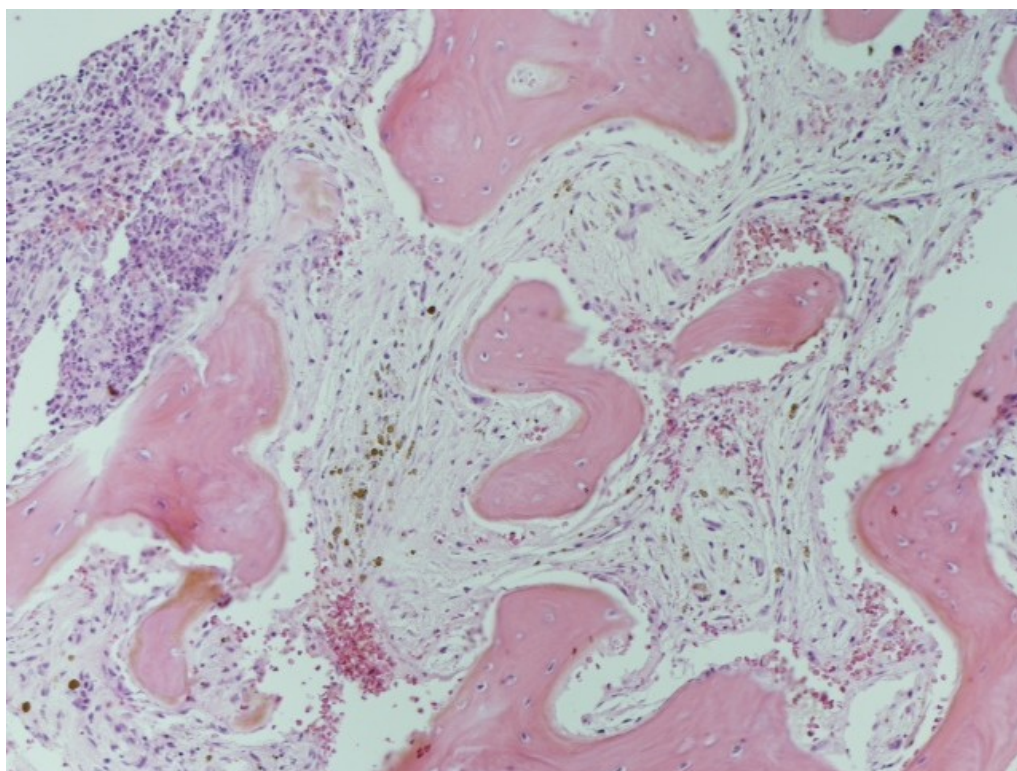


Fig. 19 Tessuto osseo con cellule infiammatorie alla periferia

Dati clinici, strumentali e anatomo-patologici suggeriscono la diagnosi di “*osteomielite multifocale ricorrente*”, rara malattia autoinfiammatoria di incerto trattamento.

Sono state inoltre avviate indagini di genetica molecolare.

Recentemente infatti, nei pazienti con CRMO, sono state osservate varianti genetiche associate a bassi livelli di mannose-binding lectin (MBL) proteina sierica che gioca un ruolo importante nella risposta immunitaria innata: legandosi alle molecole di carboidrati presenti sulla superficie di un ampio gruppo di agenti patogeni, la MBL può attivare il sistema del complemento o agire direttamente come un’opsonina, provocando la fagocitosi legandosi al recettore presente sulla superficie cellulare delle cellule fagocitarie. Il polimorfismo del primo esone del gene MBL2 comporta una ridotta sintesi della proteina o una sua ridotta funzione. Alcuni studi hanno suggerito che le variazioni della concentrazione di tale proteina sono associate ad un aumentato rischio di infezioni e di malattie autoimmuni, come l’Artrite reumatoide, il Lupus eritematoso sistemico e la sindrome di Sjogren e recentemente è stata sottolineata l’associazione tra i livelli o il polimorfismo di MBL e la malattia di Behçet.

Per tale motivo Fay è stata inclusa in uno studio policentrico insieme ad altri pazienti provenienti da altri Centri reumatologici italiani, che prevede l’analisi di 6 varianti funzionali nucleotidiche, 3 nella regione promoter (posizione -

550, -221, +4) e nell'esone 1 (posizione 52, 54, 57) del gene MBL2 che sono in "linkage disequilibrium" e che si associano ad una differente produzione quantitativa di MBL. Lo screening genetico di MBL2 viene effettuato mediante amplificazione PCR da DNA genomico e successivo sequenziamento diretto delle sequenze amplificate.

Il genotipo combinato MBL2 di Fay è LYQA/LYQA ed è comunque associato ad una produzione normale della proteina MBL.

FOLLOW UP

Dopo aver iniziato terapia anti-infiammatoria con Naprossene (20 mg/kg/die), la bambina effettuava un monitoraggio longitudinale, con un periodico controllo degli indici bioumorali (emocromo, indici di flogosi, indici di rimaneggiamento osseo) e delle lesioni ossee attraverso esami strumentali (RM total body con sequenze STIR) ogni 6 mesi.

Al primo controllo, dopo 4 mesi dalla diagnosi, Fay appariva in buone condizioni generali, non presentava più cefalea in sede periorbitale e l'alone iperemico era scomparso: persisteva modesta dolorabilità alla pressione a livello della clavicola sinistra, in assenza di dolore in altre sedi. Gli esami ematochimici (emocromo, indici di flogosi, indici di funzionalità renale ed epatica) risultavano nella norma. Una RM total body con sequenze STIR mostrava "riduzione della cellulite infiammatoria lungo il versante interno della teca cranica in regione sovra orbitaria sinistra senza segni di erosione corticale ossea" (Fig. 20, 21, 22, 23) con "persistenza di sfumato edema a carico del tratto diafisario mediale della clavicola sinistra". Sulla base di questi dati si decideva di interrompere il trattamento con naprossene.

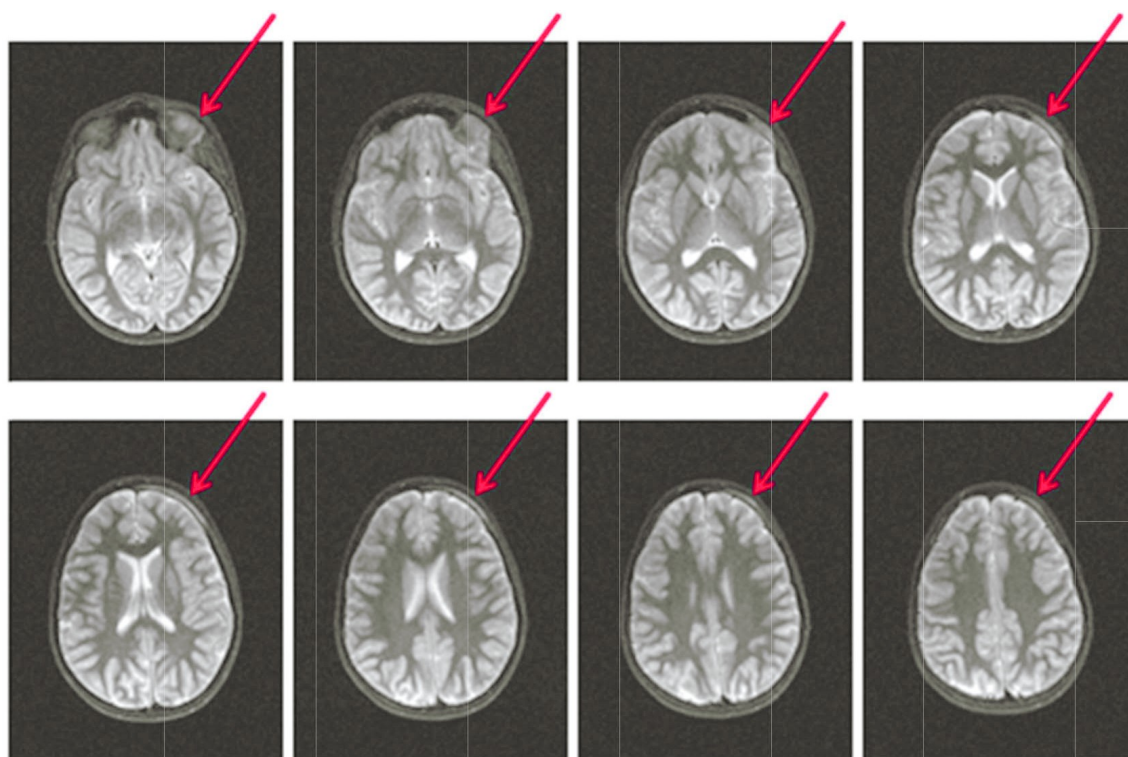


Fig. 20 – RM cranio e orbite: area iperintensa in STIR che indica flogosi

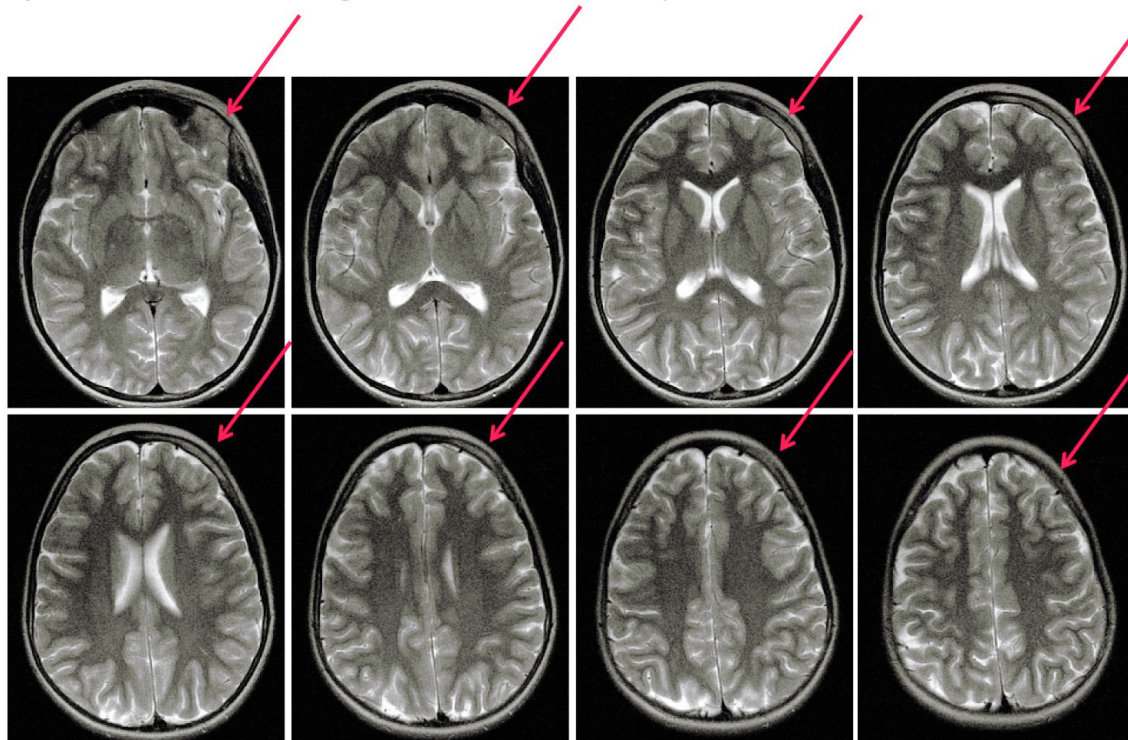


Fig. 21 RM cranio e orbite: area ispessita in T2 che indica flogosi

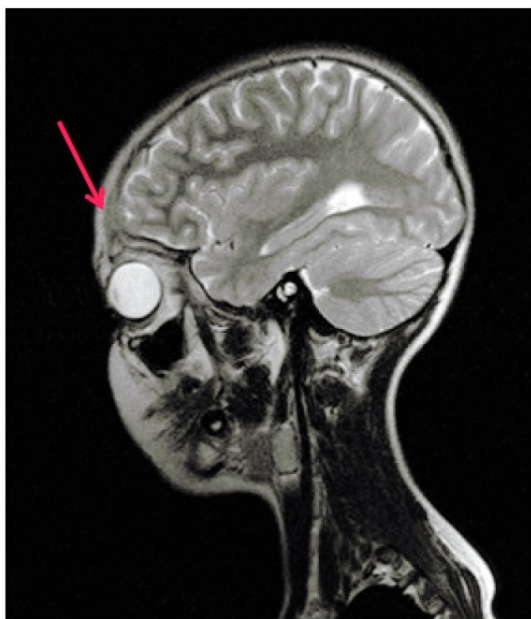


Fig. 22 RM cranio e orbite. Lato affetto

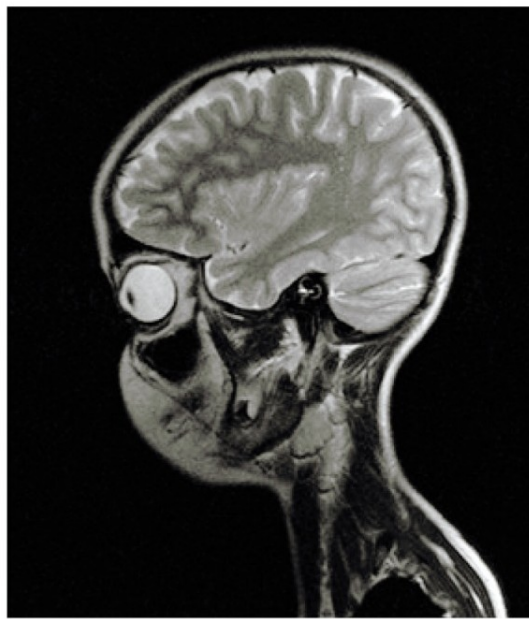


Fig. 23 RM cranio e orbite. Lato non affetto

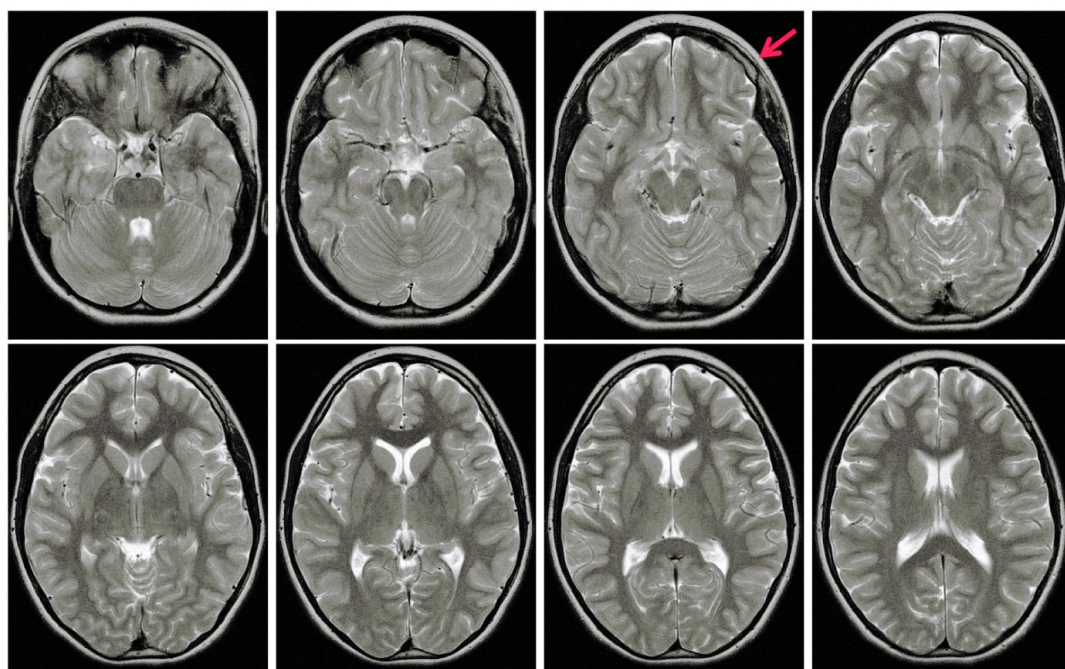


Fig. 24 RM cranio e orbite T2 assiale: riduzione dell'ispessimento flogistico

A distanza di un mese dall'ultimo controllo però, insorgevano dolore e tumefazione a carico dell'epicondilo del gomito destro, dopo una trazione durante il gioco. Anche se gli esami ematici e strumentali (ecografia e RM del gomito destro) risultavano nella norma, veniva ripresa la terapia con naprossene, con risoluzione della sintomatologia dolorosa in pochi giorni.

A distanza di sei mesi, circa una settimana dopo un episodio di flogosi delle prime vie respiratorie associato a febbre, comparivano nuovamente dolore e dolorabilità a livello della faccia interna della coscia sinistra, con esami ematici ed ecografia della coscia risultati nella norma.

A distanza di sei mesi insorgeva un nuovo episodio caratterizzato da dolore e transitoria tumefazione al gomito destro: la RM total body con sequenze STIR non mostrava lesioni a carico dell'arto superiore destro.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

L'osteomielite multifocale ricorrente cronica (Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis; CRMO) è un raro disordine infiammatorio, di natura non infettiva, a decorso ricorrente, con periodiche esacerbazioni e remissioni e la cui prognosi a lungo termine rimane a tutt'oggi variabile^[6,7]. Nella maggior parte dei casi il decorso di questa malattia è autolimitante, anche se talora possono persistere dolore cronico e deformità ossee, soprattutto dismetrie degli arti interessati dalle lesioni^[9] o deformità a carico della mandibola e della clavicola, tali da causare danno fisico, estetico ed un importante disagio psicologico^[10,11]. La diagnosi è di esclusione e si basa sul quadro clinico e sui dati radiologici. Nella maggior parte dei casi risultano necessarie la biopsia ossea e l'esame istologico per confermare il sospetto diagnostico.

La CRMO si può manifestare con lesioni ossee multifocali, ma frequentemente si associa ad altre condizioni infiammatorie quali artriti, sacroileiti, psoriasi, pustolosi palmo-plantare, pioderma gangrenoso^[12,13], malattie infiammatorie intestinali^[12,14], acne, sindrome di Sweet^[15], granulomatosi di Wagener^[17] e arterite di Takayasu^[13].

Il trattamento della CRMO ad oggi non è stato ancora ben standardizzato, nessun farmaco è risultato superiore agli altri ma tutti sono risultati efficaci. Le caratteristiche di questa malattia rendono necessario un approccio

multidisciplinare, coinvolgendo diversi specialisti (pediatra, reumatologo, radiologo, ortopedico, anatomo-patologo ed eventualmente fisioterapista, chirurgo estetico, gastroenterologo e dermatologo).

La particolarità del nostro caso riguarda soprattutto la sede iniziale della malattia, a livello della regione orbitaria dell'osso frontale di sinistra e della squama adiacente, con erosione della corticale esterna del processo zigomatico e della parete anteriore del seno frontale sinistro. La inusualità di localizzazione primaria ha pertanto comportato problemi diagnostico-differenziali: istiocitosi a cellule di Langerhans, osteoblastoma, osteosarcoma.

La complessità delle indagini sopra esposte, unitamente alla comparsa di una seconda localizzazione della malattia a livello della porzione mediale della clavicola sinistra (ritenuta sede tipica nel 5% dei casi riportati in letteratura^[25]), ha consentito la definizione diagnostica del caso. L'assenza di impegno cutaneo, ad eccezione del coinvolgimento infiammatorio dei tessuti molli periorbitari, e parimenti di quello gastrointestinale, ha suggerito una iniziale terapia con un farmaco di prima linea appartenente alla classe degli anti-infiammatori non steroidei, che ha portato in pochi mesi ad una progressiva risoluzione delle lesioni.

Tuttavia, la successiva ricorrenza degli episodi di dolore osseo osservati durante il follow-up della paziente, anche se non associato ad evidenti alterazioni percettibili agli esami strumentali (RM con sequenze STIR), ha

fatto prendere in considerazione l'introduzione di un farmaco di seconda linea, al fine di interrompere la progressione della malattia. L'orientamento terapeutico si è rivolto verso la classe dei bifosfonati, secondo le più recenti indicazioni della letteratura^[34].

L'attività antiosteoclastica è acclarata e nota determinando alterazioni morfologiche e funzionali, espresse dalla perdita dell'orletto a spazzola e dei vacuoli citoplasmatici tipici della fase attiva di riassorbimento osseo^[77,78], riduzione della produzione di acido lattico, accumulo protonico, sintesi di enzimi lisosomiali e di prostaglandine, di pirofosfatasi e della fosfatasi acida, fondamentali per l'attività fagocitaria dell'osteoclasta. Recentemente sono stati riconosciuti a questi farmaci un effetto immunomodulante e antitumorale. Relativamente all'effetto immunomodulante, essi si sono mostrati capaci di interferire con la funzione dei monociti macrofagi inibendo la produzione di monossido di azoto con conseguente effetto antinfiammatorio^[79]. Relativamente all'effetto antitumorale, essi hanno dimostrato attività anti-neoangiogenetica, che si esplica attraverso la modulazione dell'apoptosi cellulare e dell'espressione di alcune molecole di adesione.

Recentemente il Laboratorio di Immunologia della Clinica Pediatrica ha contribuito sull'argomento, dimostrando un effetto immunomodulante dell'acido zoledronico sulla generazione e maturazione delle cellule dendritiche derivanti dai monociti su sangue periferico di soggetti normali^[80].

È stato dimostrato in vitro che il trattamento con acido zoledronico non ha effetti sulla differenziazione cellulare di queste cellule ma inibisce la maturazione interferendo con l'espressione delle molecole di maturazione sulla superficie cellulare e conseguente riduzione della sintesi delle citochine pro infiammatorie (IL-10) e della proliferazione cellulare T.

La molteplicità dei bersagli molecolari di questi farmaci ed eventuali sinergie d'azione, qualora combinati con farmaci di altra classe, rappresentano pertanto un approccio terapeutico di particolare rilevanza capace di portare beneficio clinico in una condizione patologica, quale l'osteomielite multifocale ricorrente cronica, caratterizzata, globalmente, da importante compromissione della qualità di vita del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Gikas PD, Islam L, Aston W, et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. *AMJ Orthop Sci.* 2009 Sep;14(5):505-16.
- [2] Miettunen PM (2012). Chronic Non-Bacterial Osteitis/Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis in “Osteomyelitis”, Mauricio S. Baptista and Joao Paulo Tardivo (Ed.),89-118; ISBN:978-953-51-0399-8.
- [3] Girschick HJ, Raab P, Surbaum S, et al. Chronic Non-Bacterial osteomyelitis in children. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:279-85.
- [4] Giedion A, Holthusen W, Masel LF, et al. Subacute and chronic “symmetrical” osteomyelitis. *Ann Radiol (Paris)* 1972;15:329-42.
- [5] Robertson LP, Hickling P. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis is a differential diagnosis of juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2001 Sep;60:828-31.
- [6] Schultz C, Holterhus PM, Seidel A, et al. Chronic recurrent osteomyelitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:1008-13.
- [7] Coinde E, David L, Cottalorda J, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children: report of 17 cases. *Arch Pediatr* 2001;8:577-83.
- [8] Beretta-Piccoli BC, Sauvin MJ, Gal I, et al. Synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis (SAPHO) syndrome in childhood: a report of ten cases and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 594-601.
- [9] Wipff J, Adamsbaum C, Kahan A, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Bone Spine* 2011 Dec;78(6):555-60. Epub 2011 Mar 26.
- [10] Huber AM, Lam PY, Duffy CM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis:

- clinical outcomes after more than five years of follow up. *J Pediatr* 2002; 141:198-203.
- [11] Catalano-Pons C, Comte A, Wipff J, et al. Clinical outcome in children with chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47:1397-9.
- [12] Omid CJ, Siegfried EC. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis preceding pyoderma gangrenosum and occult ulcerative colitis in a pediatric patient. *Pediatr Dermatol* 1998;15:435-8.
- [13] Dagan O, Barak Y, Metzker A. Pyoderma gangrenosum and sterile multifocal osteomyelitis preceding the appearance of Takayasu arteritis. *Pediatr Dermatol* 1995;12:39-42
- [14] Bogнар M, Blake W, Agudelo C. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis associated with Crohn's disease. *Am J Med Sci* 1998, 315:133-135.
- [15] Edwards TL, Stapleton FB, Bond MJ, et al. Sweet's syndrome with multifocal sterile osteomyelitis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1986;140:817-8
- [16] Majeed HA, Kalaawi M, Mohanty D, et al. Congenital dyserythropoietic anemia and chronic recurrent multifocal osteomyelitis in three related children and the association with Sweet syndrome in two siblings. *J Pediatr* 1989;115:730-4.
- [17] Pelkonen P, Ryöppy S, Jaaskelainen J, et al. Chronic osteomyelitis-like disease with negative bacterial cultures. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1988;142:1167-73.
- [18] Chamot AM, Benhamou CL, Kahn MF, et al. Acne-pustulosis-hyperostosis-osteitis syndrome. Results of a national survey. 85 cases. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1987;54:187-96.
- [19] Vittecoq O, Said LA, Michot C, et al. Evolution of chronic recurrent multifocal osteitis toward spondylarthropathy over the long term. *Arthritis Rheum* 2000; 43:109-19.

-
- [20] Gattorno M, Federici S, Pelagatti MA, et al. Diagnosis and management of autoinflammatory disease in childhood. *J Clin Immunol* 2008; 28 (Suppl 1): S73-S83.
- [21] Ferguson PJ, El-Shanti HI. Autoinflammatory bone disorders. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19:492-498.
- [22] Gattorno M, La Regina M, Martini A, et al. An update on autoinflammatory diseases. New concept for new and old diseases. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:354-365.
- [23] Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, et al. *Horror autoinflammaticus*: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. *Annu Rev Immunol* 2009; 27:621-668.
- [24] Petty RE, Southwood TR, Manners P, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton 2001. *J Rheumatol* 2004; 31:390-2.
- [25] Jansson A, Renner ED, Ramser J. et al. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46:154-60.
- [26] McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological diseases *PLoS Med*. 2006 Aug;3(8):e297
- [27] Björkstén B, Boquist L. Histopathological aspects of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br* 1980;62:376-80.
- [28] Byrd I, Grossmann M, Potter M, et al. Chronic multifocal osteomyelitis, a new recessive mutation on chromosome 18 of the mouse. *Genomics* 1991; 11:794-8.
- [29] Hentunen TA, Choi SJ, Boyce BF, et al. A murine model of inflammatory bone disease. *Bone* 2000; 26:183-8.
- [30] Ferguson PJ, Bing X, Vasef MA, et al. A missense mutation in *pstpip2* is associated

- with the murine autoinflammatory disorder chronic multifocal osteomyelitis. *Bone* 2006;38:41-7.
- [31] Grosse J, Chitu V, Marquardt A, et al. Mutation of mouse *Mayp/Pstpip2* causes a macrophage autoinflammatory disease. *Blood* 2006;107:3350-8.
- [32] Wise CA, Gillum JD, Seidman CE, et al. Mutations in *CD2BP1* disrupt binding to PTP PEST and are responsible for PAPA syndrome, an autoinflammatory disorder. *Hum Mol Genet* 2002;11:961-9.
- [33] Veillette A, Rhee I, Souza CM, et al. PEST family phosphatases in immunity, autoimmunità, and autoinflammatory disorders. *Immunol Rev* 2009;228:312-24.
- [34] Ferguson PJ, Sandu M Current understanding of the Pathogenesis and Management of Chronic Recurrent Multifocal Osteomyelitis. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:130-141.
- [35] Ferguson PJ, Chen S, Tayeh MK, et al. Homozygous mutations in *LPIN2* are responsible for the syndrome of chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anaemia (Majeed Syndrome). *J Med Genet* 2005, 42:551-7.
- [36] Jones W. Familiar multilocular cystic disease of the jaws. *Am J Cancer* 1933;17:946-950.
- [37] Ueki Y, Tiziani V, Santanna C, et al. Mutations in the gene encoding c-Abl-binding protein *SH3BP2* cause cherubism. *Nat Genet* 2001;28:125-6.
- [38] Jafarov T, Ferimazova N, Reichenberger E. Noonan-like syndrome mutations in *PTPN11* in patients diagnosed with cherubism. *Clin Genet* 2005;68:190-1.
- [39] Ueki Y, Lin CY, Senoo M, et al. Increased myeloid cell responses to M-CSF and RANKL cause bone loss and inflammation in *SH3BP2* “cherubism” mice. *Cell* 2007; 128:71-83.

-
- [40] Aksentijevich I, Masters SL, Ferguson PJ et al. An autoinflammatory disease with deficiency of the interleukin-1-receptor antagonist. *N Engl J Med* 2009;360:2426-37.
- [41] Hughes AE, Ralston SH, Marken J, et al Mutations in TNFRSF11A, affecting the signal peptide of RANK, cause familial expansile osteolysis. *Nat Genet* 2000;24:45-8.
- [42] Sparks AB, Peterson SN, Bell C, et al. Mutation screening of the TNFRSF11A, gene encoding receptor activator of NF kappa B (RANK) in familial and sporadic Paget's disease of bone and osteosarcoma. *Calcif Tissue Int* 2001;68:151-5.
- [43] Ben Becher S, Essaddam H, Nahali N. et al. Recurrent multifocal periostosis in children. Report of a familial form. *Ann Pediatr (Paris)* 1991;38:345-9.
- [44] Festen JJ, Kuipers FC, Schaars AH. Multifocal recurrent periostitis responsive to colchicine. *Scand J Rheumatol* 1985;14:8-14.
- [45] Golla A, Jansson A, Ramser J et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). Evidence for a susceptibility gene located on chromosome 18q21.3-18q22. *Eur J Hum Genet* 2002;10:217-21.
- [46] Hamel J, Paul D, Gahr M, et al. Pilot study: possible association of IL10 promoter polymorphisms with CRMO. *Rheumatol Int* 2012;32(2):555-6. Epub 2011 Jan 15
- [47] Hofmann SR, Schwarz T, Moller JC, et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis is associated with impaired Sp1 signaling, reduced IL10 promoter phosphorylation, and reduced myeloid IL-10 expression. *Clin Immunol.* 2011;141:317-27
- [48] Morbach H, Dick A, Beck C, et al. Association of chronic non-bacterial osteomyelitis with Crohn's disease but not with CARD15 gene variants. *Rheumatol Int.* 2010;30:617-21.
- [49] Beck C, Girschick HJ, Morbach H, et al. Mutation screening of the IL-1 receptor antagonist gene in chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood and adolescence.

- Clin. Exp. Rheumatol 2011; 29(6):1040-3.
- [50] Smith J, Yuppa F, Watson RC. Primary tumors and tumor-like lesions of the clavicle. Skeletal Radiol 1988;17:235-246.
- [51] Stanton RP, Lopez-Sosa FH, Doidge R. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Orthop Rev;22:229-233.
- [52] Jansson AF, Muller TH, Glieria L, et al. Clinical score for nonbacterial osteitis in children and adults. Arthritis Rheum 2009;60:1152-9.
- [53] Gikas PD, Islam I, Aston W et al. Nonbacterial osteitis: a clinical, histopathological, and imaging study with a proposal for protocol-based management of patients with this diagnosis. J Orthop Sci 2009; 14:505-16.
- [54] Quelquejay C, Job-Deslandre C, Hmaidou A. Recurrent multifocal chronic osteitis in children. J Radiol 1997;78:115-21.
- [55] Khanna G, Sato TS, Ferguson P. Imaging of chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Radiographics 2009;29:1159-77.
- [56] Manson D, Wilmot DM, King S, et al. Physeal involvement in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. Pediatr Radiol 1989;20:76-9.
- [57] Mortensson W, Edeburn G, Fries M et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis in children. A roentgenologic and scintigraphic investigation. Acta Radiol 1988;29:565-70.
- [58] Chow LT, Griffith JF, Kumta SM, et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: a great clinical and radiologic mimic in need of recognition by the pathologist. APMIS 1999;107:369-79.
- [59] Beck C, Marbach H, Beer M et al. Chronic nonbacterial osteomyelitis in childhood; prospective follow-up during the first year of anti-inflammatory treatment. Arthritis Res Ther 2010;12:R74.

-
- [60] Abril JC, Ramirez A. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with indomethacin: a preliminary report of five cases. *J Pediatr Orthop* 2007;27:587-91.
- [61] Ishikawa-Nakayama K, Sugiyama E, Sawazaki S et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis showing marked improvement with corticosteroid treatment. *J. Rheumatol* 2000;27:1318-9.
- [62] Holden W, David J. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis: two cases of sacral disease responsive to corticosteroids. *Clin Infect Dis* 2005;40:616-9.
- [63] Gallagher KT, Roberts RL, MacFarlane JA et al. Treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with interferon gamma. *J. Pediatr* 1997;131:470-2.
- [64] Andersson R. Effective treatment with interferon alpha in chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Interferon Cytokine Res* 1995;15:837-8.
- [65] Seibel MJ, Farahmand I, Zeigler R. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO) with intravenous bisphosphonates: a case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999;107:115.
- [66] Guignard S, Job-Deslandre C, Sayag-Boukris V et al. Therapeutic use of pamidronate in SAPHO syndrome. *Joint Bone Spine* 2002;69:392-6.
- [67] Carpenter E, Jackson MA, Friesen CA, et al. Crohn's associated chronic recurrent multifocal osteomyelitis responsive to infliximab. *J Pediatr* 2004;144:541-4.
- [68] Deutschmann A, Mache CJ, Bodo K et al. Successful treatment of chronic recurrent multifocal osteomyelitis with tumor necrosis factor alpha-blockage. *Pediatrics* 2005;116:1231-3.
- [69] Kerrison C, Davidson JE, Cleary AG et al. Pamidronate in the treatment of childhood SAPHO syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43:1246-51.
- [70] Miettunen PM, Wei X, Kaura D et al. Dramatic pain relief and resolution of bone

- inflammation following pamidronate in 9 pediatric patients with persistent chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO). *Pediatr Rheumatol J* 2009;7:2.
- [71] Malmgren B, Astrom E, Soderhall S. No osteonecrosis in jaw of young patients with osteogenesis imperfect treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37:196-200.
- [72] Ghilardi JR, Röhrich H, Lindsay TH et al. Selective blockade of the capsaicin receptor TRPV1 attenuates bone cancer pain. *J Neurosci* 2005, 25:3126-3131.
- [73] Marangoni RG, Halpern AS. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis primarily affecting the spine treated with anti-TNF therapy. *Spine Phila Pa* 1976;35:E253-6.
- [74] Eleftheriou D, Gerschman T, Sebire N et al. Biologic therapy in refractory chronic non-bacterial osteomyelitis of childhood. *Rheumatology* 2010 Aug;49(8):1505-12. Epub 2010 Apr 29.
- [75] Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL-RANK interaction. *J Exp Med* 2000;191:275-86.
- [76] Eisenstein EM, Syverson GD, Vora SS et al. Combination therapy with methotrexate and etanercept for refractory chronic recurrent multifocal osteomyelitis. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):782-3.
- [77] Jung A, Mermillod B, Schenk R et al. Treatment of 10 cases of symptomatic Paget's disease with etidronate (EHDP)]. *Schweiz Med Wochenschr* 1976; 106:1667-73.
- [78] Flanagan AM, Chambers TJ. Dichloromethylenebisphosphonate (Cl2MBP) inhibits bone resorption through injury to osteoclasts that resorb Cl2MBP- coated bone. *Bone Miner* 1989; 6: 33-43.
- [79] Van Rooijen N, Sanders A, van den Berg TK. Apoptosis of macrophages induced by liposome-mediated intracellular delivery of clodronate and propamidine. *J Immunol*

Methods 1996; 193: 93-9.

- [80] Orsini G, Failli A, Legitimo A et al. Zoledronic acid modulates maturation of human monocyte-derived dendritic cells. *Exp Biol Med* (Maywood). 2011 Dec 1;236(12):1420-6. Epub 2011 Nov 10
- [81] Colina M, Pippucci T, Moro MA, Marconi C et al. Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis (SAPHO) syndrome: is PTPN22 involved? *Clin Exp Rheumatol*. 2012 May;30(3):451. Epub 2012 Jun 26.